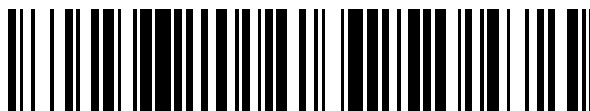


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 542 764**

51 Int. Cl.:

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 403/12 (2006.01)

C07D 413/12 (2006.01)

C07D 403/14 (2006.01)

C07D 417/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.08.2011 E 11745519 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.04.2015 EP 2601189**

54 Título: **N-((6-amino-piridin-3-il)metil)-heteroaril-carboxamidas como inhibidores de la calicreína plasmática**

30 Prioridad:

04.08.2010 US 370612 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
11.08.2015

73 Titular/es:

**NOVARTIS AG (100.0%)
Lichtstrasse 35
4056 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**BRANDL, TRIXI;
FLOHR, STEFANIE;
KOPEC, SEBASTIAN;
LACHAL, JULIE;
MARKERT, CHRISTIAN;
NAMOTO, KENJI;
NGANGA, PERLE;
PIRARD, BERNARD;
RENATUS, MARTIN;
SEDRANI, RICHARD y
ZOLLER, THOMAS**

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 542 764 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

N-((6-amino-piridin-3-il)metil)-heteroaril-carboxamidas como inhibidores de la caliceína plasmática

La invención se relaciona con N-((6-amino-piridin-3-il)metil)-heteroaril-carboxamidas, con su preparación, con su uso como medicamentos y con medicamentos que las comprenden.

5 La caliceína plasmática (PK) es la forma activada de la procaliceína en plasma de serina proteasa similar a la tripsina y se expresa principalmente por los hepatocitos en el hígado. Se cree que la activación de la procaliceína en plasma esta mediada principalmente a través de factor de coagulación XIIa (fXIIa). Se piensa que el enlazamiento del factor zimógeno XII (FXII) a superficies con carga negativa induce un cambio conformacional principal en la proteína, dando como resultado la expresión de la actividad endógena (auto) suficiente para activar un
10 pequeño número de moléculas de la procaliceína en plasma. En un mecanismo de retroalimentación positivo, la caliceína plasmática activa eficientemente enlaces a la superficie de fXII a fXIIa y viceversa. Esta activación recíproca del fXII y la caliceína plasmática es crítica para la formación de actividad de caliceína plasmática suficiente para disparar cascadas proteolíticas corriente abajo. El FXIIa es el primer componente de la ruta intrínseca del factor XI hasta el factor XIa activadores de coagulación. Por otra parte, la caliceína plasmática activada por fXIIa escinde alto peso molecular quinínogeno a la bradiquinina (BK). El nonapéptido BK es un potente mediador de la inflamación, la vasodilatación, dolor y de la permeabilidad vascular incrementada. El inhibidor de la esterasa C1 funcional (C1Inh) regula la activación de varios sistemas proteolíticos en plasma y es el principal inhibidor endógeno de PK. Inhibidores de caliceína plasmática de bajo peso molecular se describen por ejemplo, en WO2008016883.

La caliceína plasmática puede tener numerosas implicaciones en trastornos como el angioedema hereditario (HAE) (JA Bernstein et al, Expert Rev. Clin. Immunol., 6, 29-39, 2010; UC Nzeako et al., Arch Intern Med., 161, 2417-2429, 2001), la retinopatía o la retinopatía diabética (AC Clermont et al, Abstract 5035-D883, ARVO 2010, Fort Lauderdale, Florida), retinopatía proliferativa y no proliferativa, edema macular diabético (DME), edema macular clínicamente significativo (CSME), edema macular quístico (CME), CME después de la extracción de cataratas, CME inducida por crioterapia, CME inducida por la uveítis, CME después de la oclusión vascular (por ejemplo, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, oclusión de la vena hemirretinal), edema retinal, complicaciones relacionadas con la cirugía de cataratas en la retinopatía diabética, retinopatía hipertensiva (JA Phipps et al, Hypertension, 53, 175-181, 2009), trauma de la retina, degeneración macular en seco y en húmedo relacionada con la edad (AMD), lesiones por reperusión isquémica (C Storoni et al, JPET, 318, 849-954, 2006), por ejemplo en todo tipo de contextos asociados con trasplante de tejidos y/u órganos, lesión cerebral inducida quirúrgicamente, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global, edema asociado a glioma, lesión de la médula espinal, dolor, isquemia, isquemia cerebral focal, déficits neurológicos y cognitivos, trombosis de venas profundas, apoplejía, infarto de miocardio, angioedema adquirido relacionado con fármacos (inhibidores ACE), edema cerebral de gran altitud, edema cerebral citotóxico, edema cerebral osmótico, hidrocefalia obstructiva, edema inducido por la radiación, edema linfático, lesión cerebral traumática, apoplejía hemorrágica (por ejemplo, apoplejía cerebral o apoplejía subaracnoidea), hemorragia intracerebral, transformación hemorrágica de apoplejía isquémica, trauma cerebral asociado con lesión o cirugía, aneurisma cerebral, malformación arteriovenosa, reducción de pérdida de sangre durante procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía cardiotorácica, tales como *bypass* cardiopulmonar o injerto de *bypass* de arteria coronaria), trastornos de la coagulación de la sangre tales como trombosis, picazón, trastornos con un componente de inflamación (tales como la esclerosis múltiple), epilepsia, encefalitis, enfermedad de Alzheimer, somnolencia diurna excesiva, hipertensión esencial, aumento de la presión arterial asociada con la diabetes o la hiperlipidemia, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, fallo cardíaco, microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, trastornos asociados con la permeabilidad vascular incrementada (por ejemplo, permeabilidad vascular retinal incrementada, permeabilidad vascular incrementada de la pierna, o pie, tobillo), hemorragia cerebral, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, trombosis de venas profundas, coagulación de tratamientos post fibrinolíticos, angina, angioedema, sepsis, artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa), lupus, gota, psoriasis, pérdida de sangre durante *bypass* cardiopulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, complicaciones diabéticas, enfermedades infecciosas, enfermedades relacionadas con la activación de astrocitos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, apoplejía, epilepsia y trauma (por ejemplo, trauma cerebral).

Se considera que los inhibidores de la caliceína plasmática son útiles en el tratamiento de un amplio rango de trastornos, en particular retinopatía o enfermedades asociadas con edema, tales como el angioedema hereditario, edema macular y el edema cerebral.

Se considera que los inhibidores de la caliceína plasmática son especialmente útiles en el tratamiento de la retinopatía, por ejemplo, la retinopatía asociada con la diabetes y/o la hipertensión.

Se considera que los inhibidores de la caliceína plasmática son especialmente útiles en el tratamiento del angioedema hereditario.

Se considera que los inhibidores de la calicreína plasmática son especialmente útiles en el tratamiento de la formación de edema en las enfermedades, por ejemplo, la formación de edema relacionado con lesiones por reperfusión isquémica.

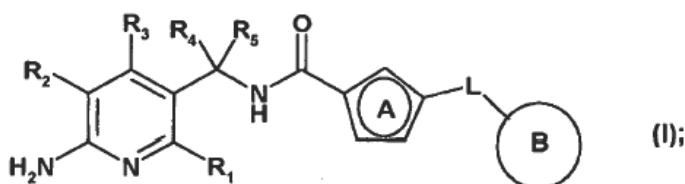
5 Se considera que los inhibidores de la calicreína plasmática son especialmente útiles en el tratamiento de edema macular, por ejemplo, edema macular asociado con la diabetes y/o la hipertensión.

10 Hay una necesidad de proveer nuevos inhibidores de la calicreína plasmática que son buenos candidatos a fármacos. En particular, los compuestos preferidos deben unirse potentemente a la calicreína plasmática mientras que muestra poca afinidad por otras proteasas. Deben ser bien absorbidos por el tracto gastrointestinal, ser suficientemente metabólicamente estables y poseer propiedades farmacocinéticas favorables. Deben ser no tóxicos y demostrar pocos efectos colaterales. Adicionalmente, el candidato a fármaco ideal será capaz de existir en una forma física que sea estable, no higroscópico y fácilmente formulado.

Los compuestos de la invención son inhibidores de la calicreína plasmática y por lo tanto son potencialmente útiles en el tratamiento de un amplio rango de trastornos, particularmente retinopatía o enfermedades asociadas con edema.

15 La Figura 1 muestra la fuga vs min después de la inyección de sulfato de dextrano (DX) para un compuesto de la invención en dosis de 3, 30 y 100 mg/kg po.

En un primer aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I



en donde

20 R_1 es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-8} alquino; C_{2-6} halogenoalquino; C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} halogenoalcoxi; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} alquilamino; di(C_{1-6} alquil)amino; o C_{3-7} cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C_{1-2} alqueno o un oxígeno, y en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi;

R_2 es hidrógeno o fluoro;

R_3 es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; o $-X_1-R_6$;

30 X_1 es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;

$-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-NH-S(O)_2-$; y $-S(O)_2-NH-$;

35 R_6 es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} cianoalquilo; C_{1-6} carboxialquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxycarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilo- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminocarbonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilamino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminosulfonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminosulfonil- C_{1-6} alquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquino; C_{2-6} halogenoalquino;

40 o R_6 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X_1 o a través de un C_{1-2} alqueno, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_7 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R_7 independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_7 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

45

- R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno; ciano;
- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo;
- C₂₋₆ halogenoalquinilo;
- 5 C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino;
- o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de C₁₋₂ alquilenilo, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- 10 o R₄ y R₅ son ambos oxo;
- o R₄ y R₅ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R₈, y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno;
- 15 cada R₈ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂;
- 20 C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo;
- C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al grupo A o a través de un C₁₋₂ alquilenilo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- 25 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático o insaturado no aromático monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₉, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₉ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi,
- 30 o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- L es -C(R₁₀)₂-; -O-; -S-; -N(R₁₁)-; -S(O)-; o -S(O)₂-;
- cada R₁₀ independientemente es hidrógeno;
- halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; amino;
- 35 C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; amino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo;
- C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;
- C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino;
- 40 o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de un C₁₋₂ alquilenilo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- o dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- o dos R₁₀ son ambos oxo;
- o dos R₁₀ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;

R₁₁ es hidrógeno;

C₁₋₆ alquilo;

o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno o a través de un C₁₋₂ alquileo;

5 B es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico fusionado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxil; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₂-R₁₃; o -X₃-B₁;

X₂ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

15 R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;

20 X₃ es enlace o C₁₋₃ alquileo, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

25 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₁₄ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

30 o dos R₁₂ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₅, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₁₅ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ alcoxyc₁₋₄ alquilo, o dos R₁₅ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

35 alquilo, o dos R₁₅ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 o B es un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o policíclico fusionado de uno a tres miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₆, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₁₆ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxil; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₄-R₁₇; o -X₅-B₂;

45 X₄ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

50 R₁₇ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

X₅ es enlace o C₁₋₃ alquileo, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;

5 B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₈, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R₁₈ independiente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

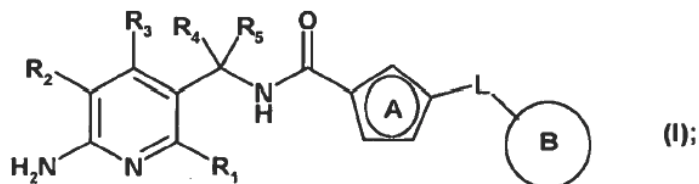
o dos R₁₆ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático monocíclico fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₉, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₁₉ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi; o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo junto con el átomo del anillo al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;

20 o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo son ambos imino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;

en forma libre o en forma de sal o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

En un segundo aspecto, la invención se relaciona con un compuesto de la fórmula I



en donde

25 R₁ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C₁₋₂ alquileo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

R₂ es hidrógeno o fluoro;

R₃ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; o -X₁-R₆;

35 X₁ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -NH-S(O)₂-; y -S(O)₂-NH-;

R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

- o R_6 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos
- seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X_1 o a través de un C_{1-2} alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_7 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 5 cada R_7 independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_7 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- R_4 y R_5 son cada uno independientemente hidrógeno; ciano;
- 10 C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquinilo; C_{2-6} halogenoalquinilo;
- C_{1-6} alquilamino; di(C_{1-6} alquil)amino;
- o C_{3-7} cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de C_{1-2} alquileo, y en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi;
- 15 o R_4 y R_5 junto con el átomo de carbono al que se unen forman un C_{3-7} cicloalquilo;
- o R_4 y R_5 son ambos oxo;
- o R_4 y R_5 son ambos imino; que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;
- A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R_8 , y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno;
- 20 cada R_8 independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$;
- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo;
- C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquinilo; C_{2-6} halogenoalquinilo;
- C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} halogenoalcoxi; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} alquilamino; di(C_{1-6} alquil)amino; o C_{3-7} cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede estar unido directamente al grupo A o a través de un C_{1-2} alquileo o un oxígeno, y en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi;
- 30 o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático o insaturado no aromático monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_9 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_9 independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35 L es $-C(R_{10})_2-$; $-O-$; $-S-$; $-N(R_{11})-$; $-S(O)-$; o $-S(O)_2-$;
- 40 cada R_{10} independientemente es hidrógeno;
- halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; amino;
- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; amino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo;
- C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquinilo; C_{2-6} halogenoalquinilo;

- C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₈ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de un C₁₋₂ alquileo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- 5 o dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- o dos R₁₀ son ambos oxo;
- o dos R₁₀ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- R₁₁ es hidrógeno;
- C₁₋₆ alquilo;
- 10 o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno o a través de un C₁₋₂ alquileo;
- B es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico fusionado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 15 cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₂- R₁₃; o -X₃- B₁;
- X₂ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 20 R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₈ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquil); C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;
- 25 C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- X₃ es enlace o C₁₋₃ alquileo, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 30 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 35 cada R₁₄ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R₁₂ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₅, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₁₅ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, o dos R₁₅ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 40 o B es un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o policíclico fusionado de uno a tres miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₆, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 45

ES 2 542 764 T3

- cada R_{16} independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $-X_4-R_{17}$; o $-X_5-B_2$;
- X_4 es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;
- 5 R_{17} es C_{1-6} alquilo; C_{1-8} halogenoalquilo; C_{1-6} cianoalquilo; C_{1-8} carboxialquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxycarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarboniloxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminocarbonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilamino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminosulfonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminosulfonil- C_{1-6} alquilo;
- 10 C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquino; C_{2-6} halogenoalquino;
- X_5 es enlace o C_{1-3} alqueno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;
- 15 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{18} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 20 cada R_{18} independiente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{18} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R_{16} en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático monocíclico fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{19} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_{19} independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi;
- 25 o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo junto con el átomo del anillo al cual están unidos forman un C_{3-7} cicloalquilo;
- o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo son ambos imino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;
- 30 en forma libre o en forma de sal.
- A menos que se especifique otra cosa, el término "compuestos de la presente invención" se refiere a compuestos de Fórmula (I) y (IA), profármacos de los mismos, sales del compuesto y/o profármacos, hidratos o solvatos de los compuestos, sales y/o profármacos, así como todos los estereoisómeros (incluyendo diastereoisómeros y enantiómeros), tautómeros y compuestos marcados isotópicamente (incluyendo las sustituciones de deuterio), así como unidades estructurales inherentemente formadas (por ejemplo, polimorfos, solvatos y/o hidratos).
- 35 A menos que se indique otra cosa, las expresiones utilizadas en esta invención tienen el siguiente significado:
- "Alquilo" representa un grupo alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, por ejemplo, metilo, etilo, n- o iso-propilo, n-, iso-, sec- o tert-butilo, n-pentilo, n-hexilo; C_{1-6} alquilo representa preferiblemente un C_{1-4} alquilo de cadena recta o de cadena ramificada, con preferencia particular dada a metilo, etilo, n-propilo, iso-propilo y tert-butilo.
- 40 Cada parte alquilo de "alcoxi", "halogenoalquilo" y así sucesivamente tendrá el mismo significado como se describe en la definición de "alquilo" antes mencionada, especialmente con respecto a la linealidad y al tamaño preferencial.
- " C_{3-7} cicloalquilo" representa una unidad estructural alicíclica saturada que tiene de tres a siete átomos de carbono. Este término se refiere a grupos tales como ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo.
- 45 Un sustituyente que es sustituido "una vez o más de una vez", por ejemplo como se define para R_1 , es preferiblemente sustituido por uno a tres sustituyentes.
- Halógeno es generalmente flúor, cloro, bromo o yodo; preferiblemente flúor, cloro o bromo. Grupos halogenoalquilo tienen preferiblemente una longitud de cadena de 1 a 4 átomos de carbono y son, por ejemplo, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, clorometilo, diclorometilo, triclorometilo, 2,2,2-trifluoroetilo, 2-fluoroetilo, 2-cloroetilo,

pentafluoroetilo, 1,1-difluoro-2,2,2-tricloroetilo, 2,2,2-tricloroetilo, 1,1,2,2-tetrafluoroetilo, 2,2,3,3-tetrafluoropropilo, 2,2,3,3,3-pentafluoropropilo o 2,2,3,4,4,4-hexafluorobutilo; preferiblemente -CF₃, -CHF₂, -CH₂F, -CHF-CH₃, -CF₂CH₃, o -CH₂CF₃.

5 En el contexto de la invención, la definición de X₃ y/o X₄ tal como un "C₁₋₃ alquileo, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por alquilo C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-" abarca por ejemplo, -CH₂-; -O-; -CH₂-O-; -O-CH₂-; -C(CH₃)H-O-; y -CH₂-NHC(O)NH-. En el contexto de la invención, la definición de R₆, B₁ y/o B₂ como un "sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros el cual puede ser aromático, saturado o insaturado, no aromático y el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca grupos hidrocarburo aromáticos o no aromáticos monocíclicos de tres a siete miembros y sistemas de anillos heterocíclicos aromáticos o no aromáticos de los mismos tamaños.

10 En el contexto de la invención, la definición de A tal como un "sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos" abarca sistemas de anillo heterocíclicos aromáticos monocíclicos de cinco miembros.

15 En el contexto de la invención, la definición de dos R₈ como un "sistema de anillo monocíclico aromático o insaturado no aromático fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarburo C₆ aromático, un grupo hidrocarburo monocíclico insaturado no aromático de siete miembros o un sistema de anillo monocíclico heterocíclico aromático o insaturado no aromático de cinco a siete miembros. Todos dichos grupos/sistemas de anillo comprenden al menos un enlace doble, el cual es compartido con el sistema A de anillo aromático al que están fusionados.

20 En el contexto de la invención, la definición de B como un "sistema de anillo monocíclico de cinco a diez miembros o aromático policíclico fusionado que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarburo aromático C₆- o C₁₀ o un sistema de anillo aromático heterocíclico de cinco a diez miembros.

25 En el contexto de la invención, la definición de dos R₁₂ como un "sistema de anillo monocíclico insaturado no aromático fusionado de cinco a siete miembros el cual puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca grupos hidrocarburo y heterocíclicos no aromáticos de cinco a siete miembros que comprenden al menos un enlace doble, el cual es compartido con el sistema de anillo aromático B al cual están fusionados.

30 En el contexto de la invención, la definición de B como un "sistema de anillo monocíclico de tres a diez miembros o policíclico fusionado saturado o insaturado no aromático que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca grupos hidrocarburo no aromáticos de tres a diez miembros y sistemas de anillo heterocíclico no aromáticos de los mismos tamaños.

35 En el contexto de la invención, la definición de dos R₁₆ como un "sistema de anillo monocíclico aromático fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos" abarca un grupo hidrocarbonado C₆-aromático o un sistema de anillo aromático heterocíclico monocíclico de cinco a seis miembros. En todos los dichos grupos/sistemas de anillo se comparte un enlace doble con el sistema de anillo B al cual están fusionados.

"Policíclico" significa preferiblemente bicíclico.

El término "sistema de anillo aromático policíclico fusionado" se refiere a un sustituyente aromático que consiste de múltiples, por ejemplo dos, anillos aromáticos, que se fusionan entre sí.

40 Un grupo hidrocarburo C₆ o C₁₀ aromático es típicamente fenilo o naftilo, respectivamente. Un grupo hidrocarburo C₆ aromático es especialmente fenilo.

Preferiblemente, pero también dependiendo de la definición de sustituyente, "sistemas de anillos aromáticos heterocíclicos de cinco a seis miembros" consiste de 5 a 6 átomos de anillo de los cuales 1-3 átomos de anillo son heteroátomos.

45 Ejemplos de sistemas de anillo heterocíclico son: imidazo[2,1-b]tiazol, pirrol, pirrolina, pirrolidina, pirazol, pirazolina, pirazolidina, imidazol, imidazolina, imidazolidina, triazol, triazolina, triazolidina, tetrazol, furano, dihidrofurano, tetrahydrofurano, oxadiazol, dioxolano, tiofeno, dihidrotiofeno, tetrahydrotiofeno, oxazol, oxazolina, oxazolidina, isoxazol, isoxazolina, isoxazolidina, tiazol, tiazolina, tiazolidina, isotiazol, isotiazolina, isotiazolidina, tiadiazol, tiadiazolina, tiadiazolidina, piridina, piperidina, piridazina, pirazina, piperazina, triazina, pirano, tetrahydropirano, tiopirano, tetrahydrotiopirano, oxazina, tiazina, dioxina, morfolina, purina, pteridina, y los correspondientes heterociclos benzfusionados, por ejemplo, indol, isoindol, cumarina, isoquinolina, quinolina y similares. Heterociclos preferidos son: pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol u oxadiazol.

50 Los compuestos de fórmula pueden existir en forma ópticamente activa o en forma de mezclas de isómeros ópticos, por ejemplo, en forma de mezclas racémicas o mezclas diastereoméricas. En particular, átomos de carbono

asimétricos adicionales pueden estar presentes en los compuestos de fórmula I y sus sales. Todos los isómeros ópticos y sus mezclas, incluyendo las mezclas racémicas, son abarcados por la invención.

5 Tal como se usa aquí, el término "isómeros" se refiere a compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular pero difieren en la disposición y configuración de los átomos. También tal como se usa aquí, el término "un isómero óptico" o "un estereoisómero" se refiere a cualquiera de las diversas configuraciones estereo isoméricas que pueden existir para un compuesto dado de la invención e incluyen isómeros geométricos. Se entiende que un sustituyente puede estar unido a un centro quiral de un átomo de carbono. Por lo tanto, la invención incluye enantiómeros, diastereómeros o racematos del compuesto. "Enantiómeros" son un par de estereoisómeros que son imágenes especulares no superponibles una con respecto a la otra. Una mezcla 1: 1 de un par de enantiómeros es una mezcla "racémica". El término se utiliza para designar una mezcla racémica cuando proceda. "Diastereoisómeros" son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares la una con respecto a la otra. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema RS Cahn- Ingold- Prelog. Cuando un compuesto es un enantiómero puro la estereoquímica en cada carbono quiral puede especificarse bien sea por R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida pueden ser designados (+) o (-) dependiendo de la dirección (dextro o levorrotatoria) en la cual ellos hacen rotar un plano de luz polarizada a la longitud de onda de la línea D del sodio. Los compuestos descritos aquí pueden contener uno o más centros asimétricos y así pueden dar lugar a enantiómeros, diastereómeros, y otras formas estereoisoméricas que pueden ser definidas, en términos de estereoquímica absoluta, como (R)- o (S)-. Se entiende que la invención incluye todos los posibles isómeros, incluyendo mezclas racémicas, formas ópticamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros ópticamente activos (R)- y (S)- pueden ser preparados usando sintones quirales o reactivos quirales, o resueltos usando técnicas convencionales. Si el compuesto contiene un doble enlace, el sustituyente puede ser de configuración E o Z. Si el compuesto contiene un cicloalquilo disustituido, el sustituyente cicloalquilo puede tener una configuración cis o trans.

25 Cualquier átomo asimétrico (por ejemplo, de carbono o similares) de los compuestos de la invención puede estar presentes en forma racémica o enantioméricamente enriquecida, por ejemplo la configuración (R)-, (S) - o (R, S). En ciertas realizaciones, cada átomo asimétrico tiene al menos 50% de exceso enantiomérico, al menos 60% de exceso enantiomérico, al menos 70% de exceso enantiomérico, al menos 80% de exceso enantiomérico, al menos 90% de exceso enantiomérico, al menos 95% de exceso enantiomérico, o al menos 99% de exceso enantiomérico en la configuración (R)- o (S). Los sustituyentes en átomos con enlaces insaturados pueden, si es posible, estar presente en formas cis- (Z)- o trans (E) -.

De acuerdo con lo anterior, tal como se usa aquí un compuesto de la invención puede estar en la forma de uno de los posibles isómeros, rotámeros, tautómeros, atropisómeros o mezclas de los mismos, por ejemplo, como isómeros geométricos sustancialmente puros (cis o trans), diastereómeros, isómeros ópticos (antípodas), racematos o mezclas de los mismos.

35 Cualquier mezcla resultante de isómeros puede ser separada con base en las diferencias fisicoquímicas de los constituyentes, en los isómeros, diastereómeros, racematos geométricos u ópticos sustancialmente puros, por ejemplo, por cromatografía y/o cristalización fraccionada.

40 Cualquier racemato resultante de productos finales o intermediarios puede ser resuelto en las antípodas ópticos por métodos conocidos, por ejemplo, por separación de las sales diastereoméricas de los mismos, obtenidas con un ácido o base ópticamente activo, y liberando el compuesto ácido o básico ópticamente activo. En particular, una unidad estructural básica puede ser por lo tanto empleada para resolver los compuestos de la invención en sus antípodas ópticos, por ejemplo, por cristalización fraccionada de una sal formada con un ácido ópticamente activo, por ejemplo, ácido tartárico, ácido dibenzoil tartárico, ácido diacetil tartárico, ácido di-O,O'-p-toluoil tartárico, ácido mandélico, ácido málico o ácido canfor-10-sulfónico. Los productos racémicos también pueden ser resueltos por cromatografía quiral, por ejemplo, cromatografía líquida de alta presión (HPLC) utilizando un adsorbente quiral.

Dependiendo de la definición de sustituyente, los compuestos de fórmula I pueden presentarse en diversas formas tautómeras. Todas las formas tautómeras de los compuestos de fórmula I son abarcados por la invención.

50 Pueden existir compuestos de fórmula I en forma libre o como una sal. En esta especificación, a menos que se indique otra cosa, lenguaje tal como "compuesto de fórmula I" ha de entenderse como abarcando los compuestos en cualquier forma, por ejemplo, en forma libre o de sal de adición ácida. También están incluidas sales, que no son adecuadas para usos farmacéuticos, pero que se pueden emplear, por ejemplo, para el aislamiento o purificación de compuestos libres de fórmula I, tales como picratos o percloratos. Se emplean para uso terapéutico, solamente sales farmacéuticamente aceptables o compuestos libres (cuando sea aplicable en la forma de preparaciones farmacéuticas), y por lo tanto se prefieren. Las sales son preferiblemente sales fisiológicamente aceptables, formadas por la adición de un ácido.

Como se usa aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de esta invención y, las cuales típicamente no son indeseables

biológicamente o de alguna otra manera. Los compuestos de la invención pueden ser capaces de formar sales de ácido en virtud de la presencia de grupos adecuados, tales como grupos amino.

5 Sales de adición ácida farmacéuticamente aceptables se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos, por ejemplo, sales de acetato, aspartato, benzoato, besilato, bromuro/bromhidrato, bicarbonato/carbonato, bisulfato/sulfato, cloruro, camforsulfonato cloruro/clorhidrato, clorotefilonato, citrato, etandisulfonato, fumarato, gluceptato, gluconato, glucuronato, hipurato, yodhidrato/yoduro, isetionato, lactato, lactobionato, laurilsulfato, malato, maleato, malonato, mandelato, mesilato, metilsulfato, naftoato, napsilato, nicotinato, nitrato, octadecanoato, oleato, oxalato, palmitato, pamoato, fosfato/fosfato de hidrógeno/fosfato de dihidrógeno, poligalacturonato, propionato, 10 estearato, succinato, sulfosalicilato, tartrato, tosilato y trifluoroacetato. Los ácidos inorgánicos a partir de los cuales pueden ser derivadas sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, y similares. Los ácidos orgánicos a partir de los cuales pueden ser derivadas sales incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido toluenosulfónico, ácido sulfosalicílico, y similares.

15 Las sales farmacéuticamente aceptables de la invención pueden ser sintetizadas a partir de un compuesto progenitor por métodos químicos convencionales. Generalmente, tales sales pueden ser preparadas haciendo reaccionar las formas de base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica del ácido apropiado. Tales reacciones se llevan a cabo típicamente en agua o en un solvente orgánico, o en una mezcla de los dos. Generalmente, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol, o acetónitrilo, cuando sea practicable. Listas de sales adecuadas adicionales se pueden encontrar, por ejemplo, en "Remington 20 Pharmaceutical Sciences", 20a ed, Mack Publishing Company, Easton, Pa, (1985); y en "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection, and Use" by Stahl and Wermuth (Wiley-VCH, Weinheim, Alemania, 2002).

25 La invención incluye todos los compuestos marcados isotópicamente farmacéuticamente aceptables de la invención, esto es, compuestos de fórmula (I), en donde (1) uno o más átomos son reemplazados por átomos que tienen el mismo número atómico, pero una masa atómica o número de masa diferente de la masa atómica o número de masa encontrado usualmente en la naturaleza, y/o (2) la relación isotópica de uno o más átomos es diferente de la relación de origen natural.

30 Ejemplos de isótopos adecuados para inclusión en los compuestos de la invención comprenden isótopos de hidrógeno, tales como ^2H y ^3H , carbono, tales como ^{11}C , ^{13}C y ^{14}C , cloro, tales como ^{36}Cl , flúor, tales como ^{18}F , yodo, tales como ^{123}I y ^{251}I , nitrógeno, tales como ^{13}N y ^{15}N , oxígeno, tales como ^{15}O , ^{17}O y ^{18}O , fósforo, tales como ^{32}P , y azufre, tales como ^{35}S .

35 Ciertos compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I), por ejemplo, aquellos que incorporan un isótopo radiactivo, son útiles en estudios de distribución de tejidos de fármacos y/o sustrato. Los isótopos radiactivos tritio, esto es ^3H , y carbono-14, esto es ^{14}C , son particularmente útiles para este propósito en vista de su facilidad de incorporación y medios rápidos de detección.

La sustitución con isótopos más pesados tales como deuterio, esto es ^2H , pueden aportar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo, vida media incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos, y por lo tanto puede ser preferida en algunas circunstancias.

40 La sustitución con isótopos emisores de positrones, tales como ^{11}C , ^{18}F , ^{15}O y ^{13}N , puede ser útil en estudios Tomografía por Emisión de Positrones (PET) para examinar la ocupación del receptor de sustrato.

45 Compuestos marcados isotópicamente de fórmula (I) se pueden preparar generalmente mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procesos análogos a aquellos descritos en los Ejemplos y Preparaciones acompañantes usando reactivos apropiados marcados isotópicamente en lugar de reactivos no marcado empleados previamente.

Además, la sustitución con isótopos más pesados, particularmente deuterio (esto es, ^2H o D) puede aportar ciertas ventajas terapéuticas resultantes de una mayor estabilidad metabólica, por ejemplo vida media incrementada *in vivo* o requerimientos de dosificación reducidos o una mejora en el índice terapéutico. Se entiende que el deuterio en este contexto es considerado como un sustituyente de un compuesto de la fórmula (I). La concentración de tal isótopo más pesado, específicamente deuterio, puede ser definida por el factor de enriquecimiento isotópico. El término "factor de enriquecimiento isotópico" tal como se usa aquí significa la relación entre la abundancia isotópica y la abundancia natural de un isótopo especificado. Si un sustituyente en un compuesto de esta invención es deuterio denotado, tal compuesto tiene un factor de enriquecimiento isotópico para cada átomo de deuterio designado de al menos 3500 (52.5% de incorporación de deuterio en cada átomo de deuterio designado), al menos 4000 (60% de incorporación de deuterio), al menos 4500 (67.5% de incorporación de deuterio), al menos 5000 (75% de incorporación de deuterio), al menos 5500 (82.5% de incorporación de deuterio), al menos 6000 (90% de incorporación de deuterio), al menos 6333.3 (95% de incorporación de deuterio), al menos 6466.7 (97% de 50 55

incorporación de deuterio), al menos 6600 (99% de incorporación de deuterio), o al menos 6633.3 (99.5% de incorporación de deuterio).

Solvatos farmacéuticamente aceptables de acuerdo con la invención incluyen aquellos en donde el solvente de cristalización puede estar sustituido isotópicamente, por ejemplo, D₂O, d₆-acetona, d₆-DMSO.

- 5 Los compuestos de la invención, es decir, compuestos de fórmula (I) que contienen grupos capaces de actuar como donantes y/o aceptores de enlaces de hidrógeno pueden ser capaces de formar cocristales con formadores de cocrystal adecuados. Estos cocristales se pueden preparar a partir de compuestos de fórmula (I) por procedimientos de formación de cocrystalinas conocidos. Tales procedimientos incluyen la molienda, calentamiento, cosublimación, co-fusión, o poner en contacto compuestos de solución de fórmula I con el formador de cocrystal bajo condiciones de
- 10 cristalización y aislar los cocristales formados de ese modo. Formadores de cocrystal adecuados incluyen aquellos descritos en el documento WO 2004/078163. Por lo tanto la invención provee además cocristales que comprenden un compuesto de fórmula (I).

Los compuestos de la invención se obtienen ya sea en forma libre, como una sal de los mismos, o como derivados de profármacos de los mismos.

- 15 La invención también provee profármacos de los compuestos de la invención que convierte *in vivo* a los compuestos de la invención. Un profármaco es un compuesto activo o inactivo que es modificado químicamente a través de la acción fisiológica *in vivo*, tal como hidrólisis, metabolismo y similares, en un compuesto de esta invención después de la administración del profármaco a un sujeto. La adecuabilidad y técnicas involucradas en la fabricación y el uso de profármacos son bien conocidas por los expertos en la técnica. Los profármacos pueden ser conceptualmente
- 20 divididos en dos categorías no exclusivas, profármacos bioprecusores y profármacos portadores. Véase The Practice of Medicinal Chemistry, Ch. 31-32 (Ed. Wermuth, Academic Press, San Diego, Calif., 2001). Generalmente, los profármacos bioprecusores son compuestos, que son inactivos o que tienen una baja actividad en comparación con el compuesto de fármaco activo correspondiente, que contienen uno o más grupos protectores y se convierten en una forma activa por el metabolismo o solvólisis. Tanto la forma de fármaco activo y cualquiera de los productos
- 25 metabólicos liberados deberían tener una toxicidad aceptablemente baja.

- Los profármacos portadores son compuestos de fármacos que contienen una unidad estructural de transporte, por ejemplo, que mejoran la ingestión y/o administración localizada en un sitio de acción. Deseablemente para tal profármaco portador, el enlace entre la unidad estructural de fármaco y la unidad estructural de transporte es un
- 30 enlace covalente, el profármaco es inactivo o menos activo que el compuesto fármaco, y cualquier unidad estructural de transporte liberada es aceptablemente no tóxica. Para profármacos donde la unidad estructural de transporte pretende potenciar la ingesta, típicamente la liberación de la unidad estructural de transporte debe ser rápida. En otros casos, es deseable utilizar una unidad estructural que provea una liberación lenta, por ejemplo, ciertos polímeros u otras unidades estructurales, tales como ciclodextrinas. Los profármacos portadores pueden, por ejemplo, ser utilizados para mejorar una o más de las siguientes propiedades: lipofilia incrementada, duración
- 35 incrementada de los efectos farmacológicos, especificidad incrementada al sitio, toxicidad y reacciones adversas disminuidas, y/o mejora en la formulación de fármacos (por ejemplo, estabilidad, solubilidad en agua, supresión de una propiedad organoléptica o fisico-química no deseada). Por ejemplo, la lipofilia puede ser incrementada por esterificación de grupos hidroxilo con ácidos carboxílicos lipofílicos (por ejemplo, un ácido carboxílico que tiene al menos una unidad estructural lipofílica).

- 40 Profármacos de ejemplo son, por ejemplo, derivados O-acilo de alcoholes. Los preferidos son los derivados de éster farmacéuticamente aceptables convertibles por solvólisis bajo condiciones fisiológicas en el ácido carboxílico original, por ejemplo, ésteres de alquilo inferior, ésteres de cicloalquilo, ésteres de alqueno inferior, ésteres de bencilo, ésteres de alquilo inferior mono- o di-sustituidos, tales como los ésteres de alquilo inferior -(amino, mono- o di-alquilamino inferior, carboxi, alcoxycarbonilo inferior), los ésteres de alquilo inferior -(alcanoiloxi inferior, alcoxycarbonilo inferior o di-alquilaminocarbonilo inferior), tales como el éster de pivaloiloximetilo y similares
- 45 utilizados convencionalmente en la técnica. Además, las aminas han sido enmascaradas como derivados sustituidos de arilcarboniloximetilo los cuales son escindidos por esterases *in vivo* liberando el fármaco libre y formaldehído (Bundgaard, J. Med. Chem. 2503 (1989)). Además, los fármacos que contienen un grupo NH ácido, tal como imidazol, imida, indol y similares, han sido enmascarados con grupos N-aciloximetilo (Bundgaard, Design of Prodrugs, Elsevier (1985)). Los grupos hidroxilo han sido enmascarados como ésteres y éteres. La EP 039,051 (Sloan and Little) divulga profármacos de ácido hidroxámico con base de Mannich, su preparación y uso.
- 50

Adicionalmente, los compuestos de la invención, incluyendo sus sales, también pueden ser obtenidos en la forma de sus hidratos, o incluir otros solventes usados para su cristalización.

- 55 Se definen a continuación los sustituyentes preferidos, rangos preferidos de valores numéricos o rangos preferidos de los radicales presentes en los compuestos de la fórmula I y los compuestos intermediarios correspondientes. La definición de los sustituyentes se aplica a los productos finales, así como a los intermediarios correspondientes. Las definiciones de los sustituyentes pueden ser combinados a voluntad, por ejemplo, sustituyentes R₁ preferidos y sustituyentes R₂ particularmente preferidos R₂.

En realizaciones especialmente preferidas, la invención se relaciona con uno o más de uno de los compuestos de la fórmula I mencionados en los Ejemplos de aquí en adelante, en forma libre o en forma de sal, o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

5 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₁ es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C₁₋₂ alquilenilo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi.

10 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₁ es C₁₋₆ alquilo, C₁₋₆ halogenoalquilo; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C₁₋₂ alquilenilo y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por C₁₋₄ alquilo.

15 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₁ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₁ es metilo, -CFH₂, -CF₂H, o -CF₃.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₁ es metilo.

20 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₂ es hidrógeno.

25 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; o -X₁-R₆; X₁ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -NH-S(O)₂-; y -S(O)₂-NH-; R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcocixarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

30 o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquilenilo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

35 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆;

40 X₁ es enlace; y R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquilenilo y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por C₁₋₄ alquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆; X₁ es enlace; y R₆ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo.

45 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆; X₁ es enlace; y R₆ es metilo, -CFH₂, -CF₂H, o -CF₃.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆; X₁ es enlace; y R₆ es metilo.

50 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆; X₁ es seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; y amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; y R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄

alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

5 C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

o R₈ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo de anillo ambos son oxo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆;

15 X₁ es oxígeno; y R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

20 C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

25 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆;

30 X₁ es oxígeno; y R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₈ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

35 C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; o C₂₋₆ halogenoalquinilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆;

X₁ es oxígeno; y R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

40 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R₃ es -X₁-R₆;

45 X₁ es oxígeno; y R₆ es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido

una vez o más de una vez por R_7 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_7 independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi.

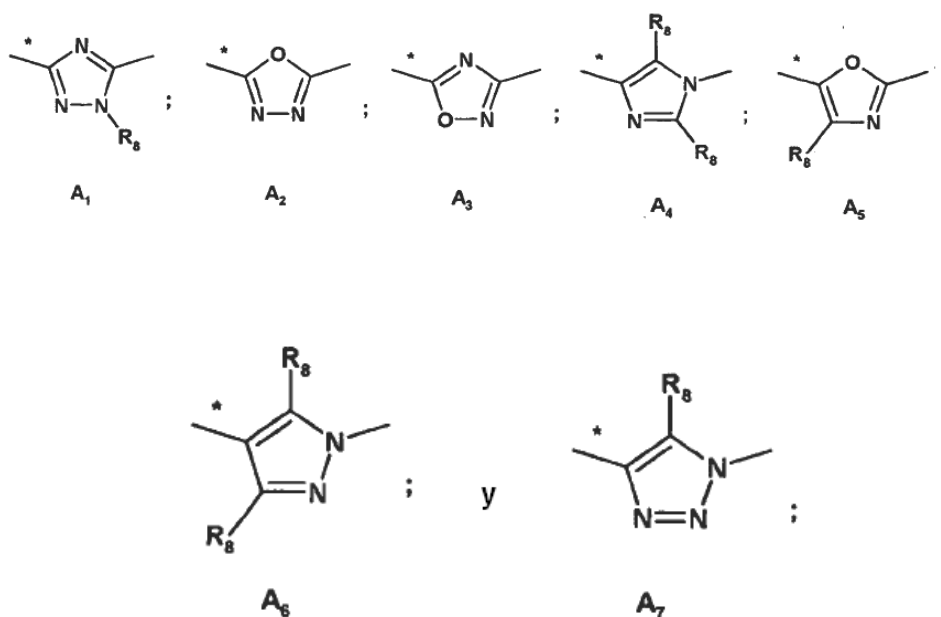
Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde R_4 y R_5 son cada uno hidrógeno.

- 5 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R_8 , y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno; y cada R_8 independientemente es halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} alcoxi; o C_{1-6} halogenoalcoxi; o dos R_8 en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático o insaturado no aromático monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_9 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_9 independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi, o dos R_9 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

- 20 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R_8 , y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno; y cada R_8 independientemente es halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} alcoxi; o C_{1-6} halogenoalcoxi.

- 30 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es un sistema de anillo seleccionado de pirrol, imidazol, pirazol, oxazol, isoxazol, triazol y oxadiazol y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R_8 , y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno; y cada R_8 independientemente es halógeno; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} alcoxi; o C_{1-6} halogenoalcoxi.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_6 independientemente es hidrógeno; halógeno; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} halogenoalquilo; C_{1-4} alcoxi; o C_{1-4} halogenoalcoxi.

5 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_1 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_2 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_3 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_4 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_5 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_6 . Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde A es A_7 .

10 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} independientemente es hidrógeno; halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; amino; C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; amino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquino; C_{2-6} halogenoalquino; C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} halogenoalcoxi; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alcoxi; C_{1-6} alquilamino; di(C_{1-6} alquil)amino; o C_{3-7} cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de un C_{1-2} alqueno o un oxígeno, y en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi; o dos R_{10} junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un C_{3-7} cicloalquilo; o dos R_{10} son ambos oxo; o dos R_{10} son ambos imino; que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo. Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno.

20 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-O-$.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-N(R_{11})-$; y R_{11} es hidrógeno; C_{1-6} alquilo; o C_{3-7} cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C_{3-7} cicloalquilo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno o a través de un C_{1-2} alqueno.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-N(R_{11})-$; y R_{11} es hidrógeno.

25 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde L es $-S(O)_2-$.

30 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico fusionado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_{12} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno.

35 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por $-X_3-B_1$; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $o-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno.

40 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por $-X_3-B_1$; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o $-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;

45 R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo;

X_3 es enlace o C_{1-3} alqueno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;

50 B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

- 5 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por X_3-B_1 ; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o X_2-R_{13} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno;

- 10 R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo;

- 15 X_3 es enlace o C_{1-3} alquileno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alquileno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

- 20 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es fenilo, en donde el fenilo es sustituido una vez por $-X_3-B_1$ en la posición para con respecto al grupo L y en donde el fenilo puede ser sustituido adicionalmente una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o $-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno;

- 25 R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo;

- 30 X_3 es enlace o C_{1-3} alquileno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alquileno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

- 35 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por $-X_3-B_1$; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o $-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno;

R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo;

- 45 X_3 es enlace o C_{1-3} alquileno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alquileno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

- 50 cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

5 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de ocho a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₂-R₁₃.

10 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

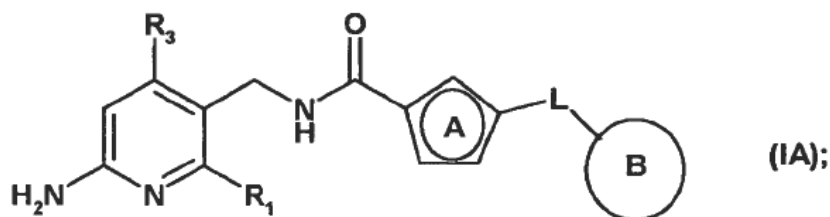
cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; hidroxilo; amino; -X₂-R₁₃;

X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno; y amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;

R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo.

15 Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula I, en donde B es un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o policíclico fusionado de tres a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₆, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico
20 puede no ser halógeno.

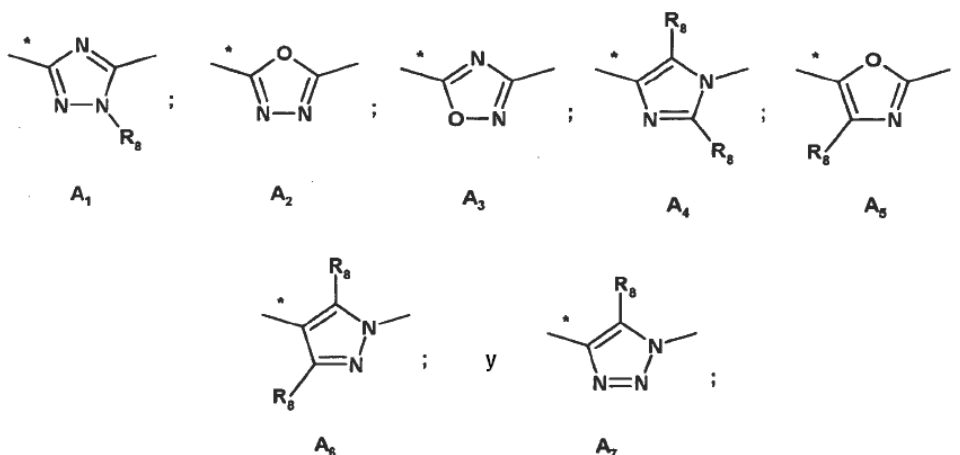
Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



en donde

R₁ y R₃ son cada uno independientemente C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo;

25 A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R₈ independientemente es hidrógeno; halógeno; C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ halogenoalquilo; C₁₋₄ alcoxi; o C₁₋₄ halogenoalcoxi;

L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

5 B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por X_3-B_1 ; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; $o-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

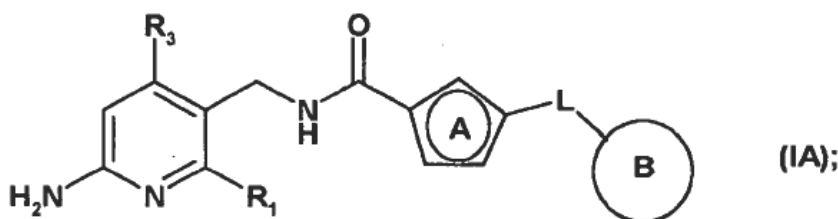
X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno;

R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo;

10 X_3 es enlace o C_{1-3} alquileo, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y

15 cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

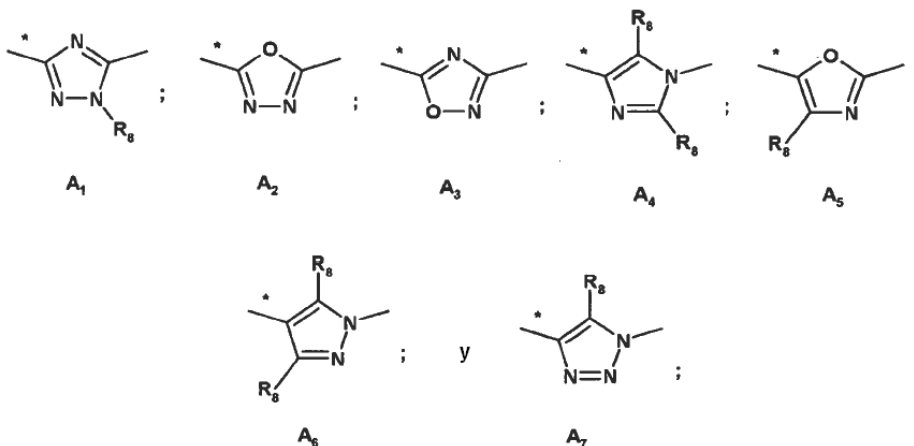
Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



20 en donde

R_1 y R_3 son cada uno independientemente C_{1-4} alquilo o C_{1-4} halogenoalquilo;

A es un sistema de anillo seleccionado de



25 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 independientemente es hidrógeno; halógeno; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} halogenoalquilo; C_{1-4} alcoxi; o C_{1-4} halogenoalcoxi;

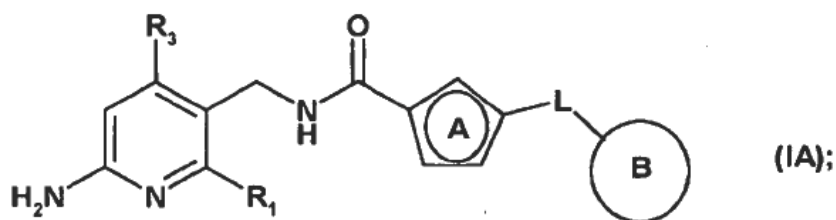
L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

5 B es a sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; hidroxilo; amino; -X₂-R₁₃;

X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno; y amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; y R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



en donde

R₁ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo;

15 R₃ es -X₁-R₆; X₁ es oxígeno; y R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

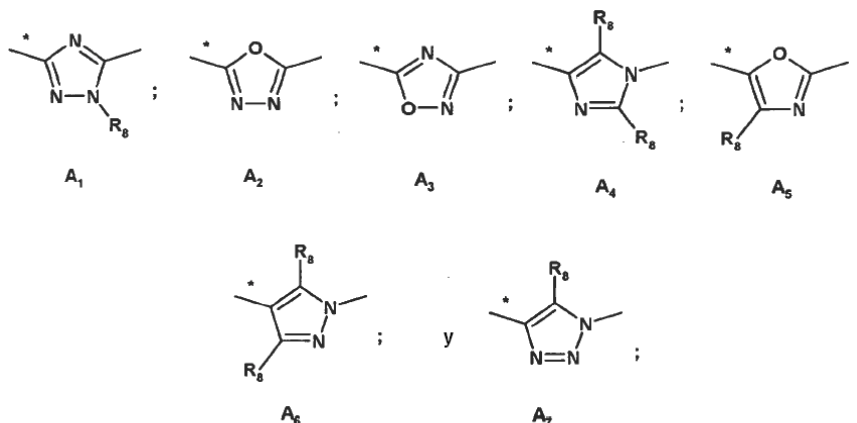
C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;

20 o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alqueno, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

25

cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 independientemente es hidrógeno; halógeno; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} halogenoalquilo; C_{1-4} alcoxi; o C_{1-4} halogenoalcoxi;

L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

5 B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por $-X_3-B_1$; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o $-X_2-R_{13}$; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

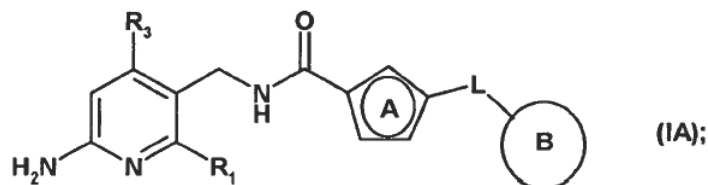
10 X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno;

R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo;

15 X_3 es enlace o C_{1-3} alquileo, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; B_1 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{14} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y

20 cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



en donde

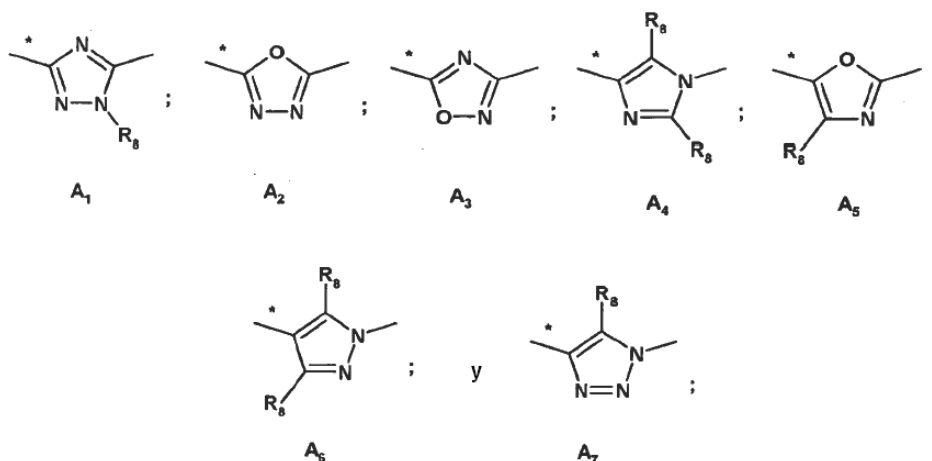
R_1 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} halogenoalquilo;

25 R_3 es $-X_1-R_6$; X_1 es oxígeno; y R_6 es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} cianoalquilo; C_{1-6} carboxialquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxycarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarboniloxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminocarbonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilamino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminosulfonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminosulfonil- C_{1-6} alquilo;

30 C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquino; C_{2-6} halogenoalquino;

o R_6 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X_1 o a través de un C_{1-2} alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_7 , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; cada R_7 independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_7 en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

40 A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 independientemente es hidrógeno; halógeno; C_{1-4} alquilo; C_{1-4} halogenoalquilo; C_{1-4} alcoxi; o C_{1-4} halogenoalcoxi;

L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

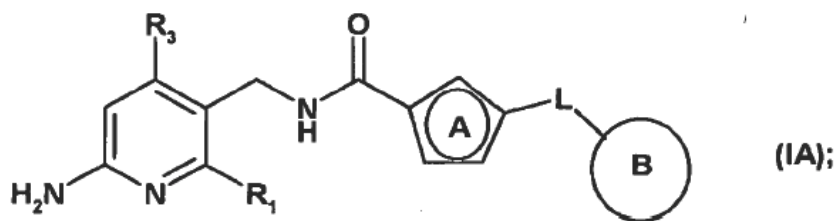
5 B es a sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_{12} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R_{12} independientemente es halógeno; ciano; hidroxilo; amino; $-X_2-R_{13}$;

X_2 es seleccionado del enlace; oxígeno; y amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; y

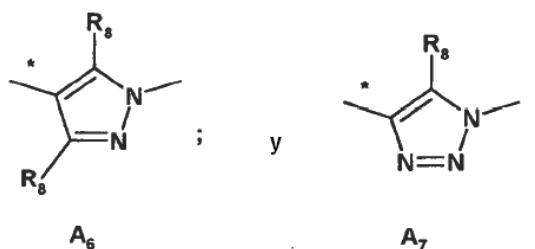
R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



15 en donde R_1 y R_3 son C_{1-4} alquilo;

A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 es hidrógeno;

L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

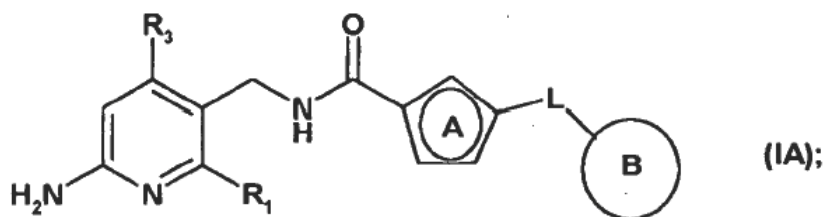
5 B es a sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_{12} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{12} independientemente es halógeno; $-X_2-R_{13}$;

X_2 es seleccionado del enlace; y

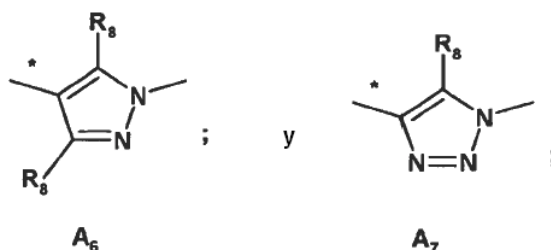
R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo.

Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



en donde R_1 y R_3 son C_{1-4} alquilo;

A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 es hidrógeno; L es $-C(R_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

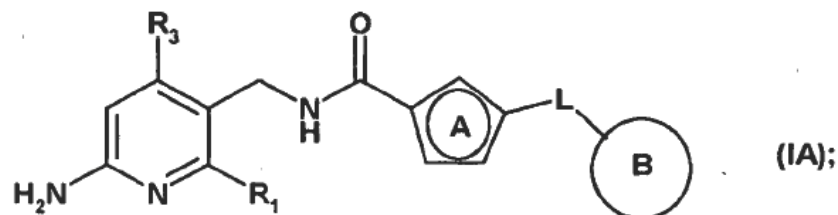
B es un quinolinilo o un indolilo, en donde el quinolinilo o el indolilo pueden ser sustituidos una vez o más de una vez por R_{12} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{12} independientemente es halógeno; $-X_2-R_{13}$;

X_2 es seleccionado del enlace; y

20 R_{13} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo.

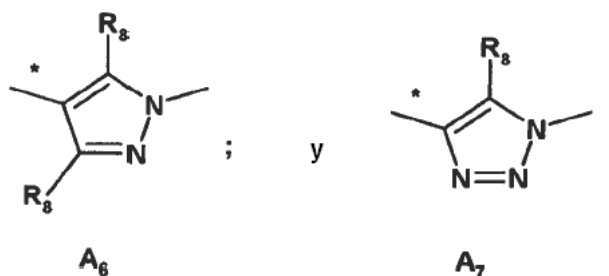
Una clase de compuestos de la invención, son compuestos de fórmula IA,



en donde

R_1 y R_3 son C_{1-4} alquilo;

A es un sistema de anillo seleccionado de



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R_8 es hidrógeno;

L es $-\text{C}(\text{R}_{10})_2-$; y cada R_{10} es hidrógeno;

- 5 B es un quinolin-2-ilo, quinol-3-ilo, quinol-6-ilo, o un indol-3-ilo, en donde el quinolinilo o el indolilo pueden ser sustituidos una vez o más de una vez por R_{12} ; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R_{12} independientemente es halógeno; $-\text{X}_2-\text{R}_{13}$;

X_2 es seleccionado del enlace; y

- 10 R_{13} es C_{1-8} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo.

En una realización, la invención provee un compuesto seleccionado de

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencilisoxazol-5-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;

- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;

1-4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazole-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-benciloxazol-2-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(4-metoxibencil)oxazol-4-carboxamida

1-4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-4-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;

- 25 N-((6-amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-imidazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(fenilamino)tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-beciltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-tert-butiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)tiazol-4-il)metil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-indol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((5-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 20 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(benzofuran-2-ilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 25 1-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciltiazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-fenoxifuran-2-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-(morfolinosulfonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(6-metilpirazin-2-iloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciloxazol-4-carboxamida;
- 1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-4-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-morfolinopiridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(2-metoxietil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(fenoximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-carbamoilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-metilquinoxalin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-cianobencil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-indol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolinometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-ciclopropilureido)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(piridin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(morfolinosulfonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(piperidin-1-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(isopropilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 5-(amino(fenil)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida; 3-
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-metil-1H-indol-5-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirimidin-2-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilsulfonil)-1 H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 ácido 2-(4-((4-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)acético;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(cianometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida; 4-
- 1-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)- 1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-1,2,3-triazol-4- carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-1,2,3-triazol- 4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
- 30 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida; 4-
- N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)- 1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1 H-pirazol-4- carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 35 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(quinolin-3-ilmetil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 5 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(1-(6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)ciclopropil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4- carboxamida;
 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxamida;
 15 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiefen-5-il)metil)-1 H-pirazol- 4-
 carboxamida y
 20 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.

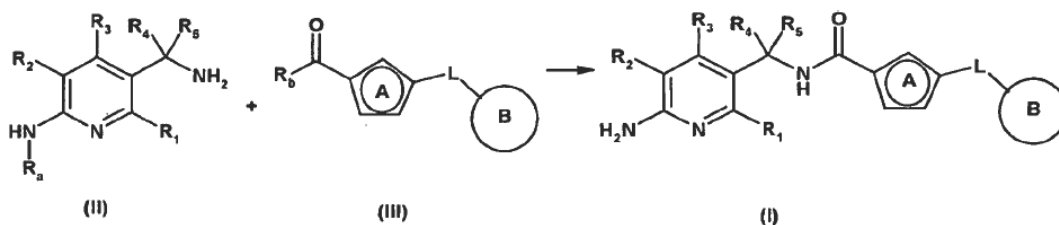
En una realización, la invención proporciona un compuesto que es

(S)-5-(amino(fenil)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida.

En un aspecto adicional, la invención también provee un proceso para la producción de compuestos de la fórmula I.

- Los compuestos de la fórmula I son obtenibles de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el Esquema 1:
 25

Esquema 1:

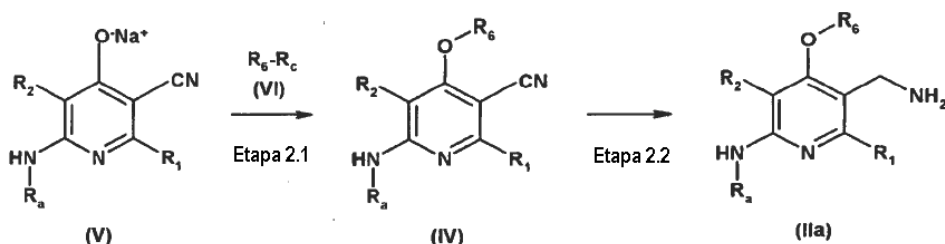


- Un compuesto de fórmula I puede obtenerse haciendo reaccionar un compuesto de fórmula II, en la que R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son como se define bajo la fórmula I, y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina, por ejemplo C₁₋₆ alcoxycarbonilo, por ejemplo, butiloxycarbonilo terciario, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o fluorenilmetoxycarbonilo, con un compuesto de fórmula III, en el que A, L y B son como se define bajo la fórmula I, y R_b es hidroxilo, halógeno o C₁₋₆ alcoxi, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, colidina, N,N-diisopropiletilamina (DIPEA), trietilamina o 4-DMAP (4-dimetilaminopiridina), en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, dimetilformamida (DMF),
 30

5 DMSO (dimetilsulfóxido), tetrahidrofurano (THF) o DCM, y, si R_b es hidroxilo, en presencia de un reactivo de acoplamiento adecuado, por ejemplo hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HATU), anhídrido fosfónico propilo, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (HBTU) o 2-tert-butylimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperidro-1,3,2-diazafosforina (BEMP); y, si R_a es un grupo protector de amina, seguido por desprotección de la funcionalidad amina.

Los compuestos de la fórmula IIa son obtenibles de acuerdo con el siguiente proceso como se describe en el Esquema 2:

Esquema 2:



10 Etapa 2.1: un nitrilo de fórmula IV, en el que R_1 , R_2 y R_6 son como se define bajo la fórmula I, y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina, por ejemplo C_{1-6} alcoxycarbonilo, por ejemplo, butiloxycarbonilo terciario, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o fluorenilmetoxycarbonilo, se puede obtener haciendo reaccionar un nitrilo de fórmula V, en el que R_1 y R_2 son como se define bajo la fórmula I, y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina, por ejemplo C_{1-6} alcoxycarbonilo, por ejemplo, butiloxycarbonilo terciario, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o fluorenilmetoxycarbonilo, con un compuesto de fórmula VI, en la que R_b es como se define bajo la fórmula I y R_c es un grupo saliente, por ejemplo mesilato, tosilato, triflato o halógeno, en presencia de una base adecuada, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, y en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, DMF o DMSO.

15 Etapa 2.2: un compuesto de fórmula IIa, en la que R_1 , R_2 y R_6 son como se define bajo la fórmula I, y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina, por ejemplo C_{1-6} alcoxycarbonilo, por ejemplo, butiloxycarbonilo terciario, aliloxycarbonilo, benciloxycarbonilo o fluorenilmetoxycarbonilo, se puede obtener haciendo reaccionar el nitrilo de fórmula IV con un agente de hidrogenación adecuado, por ejemplo, hidruro de diisobutil aluminio, borano o hidrógeno en presencia de paladio/carbón, níquel Raney u óxido de platino, opcionalmente en presencia de un ácido o base adecuada, por ejemplo, HCl o amoníaco, cuando se utiliza hidrógeno en presencia de paladio/carbón, níquel Raney u óxido de platino, y en presencia de un solvente adecuado, por ejemplo, THF para hidruro de diisobutil aluminio o borano o un solvente seleccionado de metanol, etanol y cloroformo para hidrógeno en presencia de paladio/carbón, níquel Raney u óxido de platino.

Se pueden obtener compuestos adicionales de fórmula I a partir de compuestos de fórmula I -preparados como se describió de acuerdo con el Esquema 1 - por reducción, oxidación y/u otra funcionalización de compuestos resultantes y/o por escisión de cualquier grupo(s) protector opcionalmente presente, y de la recuperación del compuesto así obtenible de la fórmula I.

30 Las reacciones se pueden efectuar de acuerdo con métodos convencionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

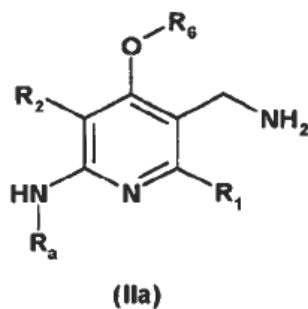
La manipulación de las mezclas de reacción y la purificación de los compuestos obtenibles de esta manera se pueden llevar a cabo de acuerdo con procedimientos conocidos.

Las sales de adición ácida pueden ser producidas a partir de las bases libres de manera conocida, y viceversa.

35 Los compuestos de la fórmula I también se pueden preparar mediante procesos convencionales adicionales, por ejemplo como se describe en los Ejemplos, cuyos procesos son aspectos adicionales de la invención.

Los materiales de partida, por ejemplo, compuestos de las fórmulas III, V y VI, son conocidos o se pueden preparar de acuerdo con procedimientos convencionales a partir de compuestos conocidos, por ejemplo como se describe en los Ejemplos.

40 En un aspecto adicional, la invención también provee un compuesto de fórmula IIa



en la que R_1 , R_2 y R_6 son como se define bajo la fórmula I, y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina, por ejemplo C_{1-6} alcoxicarbonilo, por ejemplo, butiloxicarbonilo terciario. Preferiblemente, R_a es hidrógeno.

5 En otro aspecto, la invención provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable. La composición farmacéutica puede ser formulada para rutas particulares de administración tales como administración oral, administración parenteral, y administración rectal, etc. Además, las composiciones farmacéuticas de la invención se pueden constituir en una forma sólida incluyendo cápsulas, tabletas, píldoras, gránulos, polvos o supositorios, o en una forma líquida, incluyendo soluciones, suspensiones o emulsiones. Las composiciones farmacéuticas pueden ser sometidas a operaciones farmacéuticas convencionales
10 tales como esterilización y/o pueden contener diluyentes inertes convencionales, agentes lubricantes, o agentes reguladores, así como adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes, emulsificantes y reguladores etc.

Típicamente, las composiciones farmacéuticas son tabletas y cápsulas de gelatina que comprenden el ingrediente activo junto con

- 15 a) diluyentes, por ejemplo, lactosa, dextrosa, sacarosa, manitol, sorbitol, celulosa y/o glicina;
- b) lubricantes, por ejemplo sílica, talco, ácido esteárico, su sal de magnesio o calcio y/o polietilen glicol; para tabletas también
- c) aglomerantes, por ejemplo, silicato de magnesio y aluminio, pasta de almidón, gelatina, tragacanto, metilcelulosa, carboximetilcelulosa de sodio y/o polivinilpirrolidona, si se desea
- 20 d) desintegrantes, por ejemplo, almidones, agar, ácido alginico o su sal de sodio, o mezclas efervescentes; y/o
- e) absorbentes, colorantes, sabores y endulzantes.

Las tabletas pueden ser bien recubiertas con una película o con un recubrimiento entérico de acuerdo con métodos conocidos en la técnica.

25 Composiciones adecuadas para administración oral incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención en forma de tabletas, comprimidos para deshacer en la boca, suspensiones acuosas u oleosas, polvos o gránulos dispersables, emulsiones, cápsulas duras o blandas, o jarabes o elixires. Las composiciones destinadas para uso oral se preparan de acuerdo con cualquier método conocido en la técnica para la manufactura de composiciones farmacéuticas y tales composiciones pueden contener uno o más agentes seleccionados del grupo que consiste en agentes endulzantes, agentes saborizantes, agentes colorantes y agentes conservantes con el fin de proveer preparaciones farmacéuticamente elegantes y paladeables. Las tabletas contienen el ingrediente activo en mezcla con excipientes farmacéuticamente aceptables no tóxicos los cuales son adecuados para la manufactura de tabletas. Estos excipientes son, por ejemplo, diluyentes inertes, tales como carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, fosfato de calcio o fosfato de sodio; agentes de granulación y de desintegración, por ejemplo, almidón de maíz, o ácido alginico; agentes aglomerantes, por ejemplo, almidón, gelatina o acacia; y agentes lubricantes, por ejemplo estearato de magnesio, ácido esteárico o talco. Las tabletas son no recubiertas o recubiertas mediante técnicas conocidas para retrasar la desintegración y absorción en el tracto gastrointestinal y proveer por lo tanto una acción sostenida durante un período más largo. Por ejemplo, Se puede emplear un material de retardamiento del tiempo tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo. Las formulaciones para uso oral pueden presentarse como cápsulas de gelatina dura en donde el ingrediente activo está mezclado con un diluyente sólido
30 inerte, por ejemplo, carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín, o como cápsulas de gelatina blanda en donde el ingrediente activo está mezclado con agua o un medio oleoso, por ejemplo, aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

Ciertas composiciones inyectables son soluciones o suspensiones isotónicas acuosas, y los supositorios se preparan ventajosamente a partir de emulsiones o suspensiones grasas. Dichas composiciones pueden ser

- esterilizadas y/o contener adyuvantes, tales como conservantes, estabilizantes, agentes humectantes o emulsificantes, promotores de solución, sales para regular la presión osmótica y/o reguladores. Además, también pueden contener otras sustancias terapéuticamente valiosas. Dichas composiciones se preparan de acuerdo con métodos de mezcla, granulación o recubrimiento convencionales, respectivamente, y contienen aproximadamente 0.1-75%, o contienen aproximadamente 1-50%, del ingrediente activo.
- Composiciones adecuadas para aplicación transdérmica incluyen una cantidad efectiva de un compuesto de la invención con vehículo. Los vehículos incluyen solventes absorbibles farmacológicamente aceptables para ayudar al paso a través de la piel del anfitrión. Por ejemplo, los dispositivos transdérmicos están en la forma de un vendaje que comprende un miembro de soporte, un reservorio que contiene el compuesto opcionalmente con vehículos, opcionalmente una barrera que controla la tasa para administrar el compuesto de la piel del anfitrión a una tasa controlada y predeterminada durante un período prolongado de tiempo, y medios para asegurar el dispositivo a la piel.
- Composiciones adecuadas para aplicación tópica, por ejemplo, a la piel y los ojos, incluyen soluciones acuosas, suspensiones, ungüentos, cremas, geles o formulaciones asperjables, por ejemplo, para administración por aerosol o similares. Tales sistemas de administración tópica serán en particular, apropiadas para aplicación dérmica, por ejemplo, para el tratamiento de cáncer de piel, por ejemplo, para uso profiláctico en cremas solares, lociones, aerosoles y similares. Son así particularmente adecuadas para uso en formulaciones tópicas, incluyendo cosméticos, bien conocidos en la técnica. Tales pueden contener solubilizantes, estabilizantes, agentes potenciadores de la tonicidad, reguladores y conservantes.
- Tal como se usa aquí una aplicación tópica también puede pertenecer a una inhalación o para una aplicación intranasal. Son administradas convenientemente en forma de un polvo seco (bien sea solo, como una mezcla, por ejemplo una mezcla seca con lactosa, o una partícula de componente mixto, por ejemplo con fosfolípidos) desde un inhalador de polvo seco o una presentación de aspersión de aerosol desde un contenedor presurizado, bomba, pulverizador, atomizador o nebulizador, con o sin el uso de un propelente adecuado.
- La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras que comprenden los compuestos de la invención como ingredientes activos, puesto que el agua puede facilitar la degradación de ciertos compuestos.
- Composiciones farmacéuticas y formas de dosificación anhidras de la invención se pueden preparar usando anhidros o de baja humedad que contiene ingredientes y baja humedad o condiciones de baja humedad. Una composición farmacéutica anhidra puede ser preparada y almacenada de tal manera que se mantenga su naturaleza anhidra. De acuerdo con lo anterior, las composiciones anhidras son empacadas preferiblemente usando materiales conocidos para prevenir la exposición al agua de tal manera que puedan ser incluidas en kits de formulación adecuados. Ejemplos de empaque adecuado incluyen, pero no se limitan a, láminas selladas herméticamente, plásticos, contenedores de dosis unitarias (por ejemplo, viales), paquetes tipo blíster y paquetes de bandas.
- La invención provee además composiciones farmacéuticas y formas de dosificación que comprenden uno o más agentes que reducen la tasa mediante la cual se descompondrá el compuesto de la invención como un ingrediente activo. Tales agentes, que se denominan aquí como "estabilizadores", incluyen, pero no se limitan a, antioxidantes tal como ácido ascórbico, reguladores de pH, o reguladores de sal, etc.
- Tal como se utiliza aquí, el término "vehículo farmacéuticamente aceptable" incluye cualquiera y todos los solventes, medios de dispersión, agentes de recubrimiento, surfactantes, antioxidantes, conservantes (por ejemplo, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos), agentes isotónicos, agentes retardantes de la absorción, sales, conservantes, fármacos, estabilizadores de fármacos, aglomerantes, excipientes, agentes de desintegración, lubricantes, agentes endulzantes, agentes saborizantes, colorantes, tales como materiales y combinaciones de los mismos, como serían conocidos para una persona de experiencia normal en la técnica (véase, por ejemplo, *Pharmaceutical Sciences* de Remington, 18a Ed. Printing Company Mack, 1990, pp. 1289- 1329). Excepto el caso en que cualquier vehículo convencional sea incompatible con el ingrediente activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas o farmacéuticas.
- Los compuestos de fórmula I en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, exhiben propiedades farmacológicas valiosas, por ejemplo, propiedades que inhiben la calicreína plasmática, por ejemplo, tal como se indica en pruebas *in-vitro* e *in-vivo* tal como se proveen en las siguientes secciones y están por lo tanto indicados para terapia.
- Los compuestos de la invención pueden ser útiles en el tratamiento de indicaciones, tales como: angioedema hereditario (HAE), retinopatía o retinopatía diabética, retinopatía proliferativa y no proliferativa, edema macular diabético (DME), edema macular clínicamente significativo (CSME), edema macular cistoide (CME), CME después de la extracción de cataratas, CME inducida por crioterapia, CME inducida por uveítis, CME después de la oclusión vascular (por ejemplo, oclusión de la vena retinal central, oclusión de la vena retinal ramificada, oclusión de la vena hemirretinal), edema retiniano, complicaciones relacionadas con la cirugía de catarata en retinopatía diabética,

5 retinopatía hipertensiva, trauma de la retina, degeneración macular en seco y en húmedo relacionada con la edad (AMD), lesiones de reperusión isquémicas, por ejemplo, en todo tipo de contextos asociados con trasplante de tejidos y/u órganos, lesión cerebral inducida quirúrgicamente, isquemia cerebral focal, isquemia cerebral global, edema asociado a glioma, lesión de la médula espinal, dolor, isquemia, isquemia cerebral focal, déficits neurológicos y cognitivos, trombosis de venas profundas, apoplejía, infarto del miocardio, angioedema adquirido relacionado con fármacos (inhibidores ACE), edema, edema cerebral de alta altitud, edema cerebral citotóxico, edema cerebral osmótico, hidrocefalia obstructiva, edema inducido por la radiación, edema linfático, lesión cerebral traumática, apoplejía hemorrágica (por ejemplo, apoplejía cerebral o apoplejía subaracnoidea), hemorragia intracerebral, transformación hemorrágica de apoplejía isquémica, trauma cerebral asociado con lesión o cirugía, aneurisma cerebral, malformación arteriovenosa, reducción de pérdida de sangre durante procedimientos quirúrgicos (por ejemplo, cirugía cardiotorácica, tales como *bypass* cardiopulmonar o injerto de *bypass* de arteria coronaria), trastornos de la coagulación de la sangre tales como trombosis, picazón, trastornos con un componente de inflamación (tales como la esclerosis múltiple), epilepsia, encefalitis, enfermedad de Alzheimer, somnolencia diurna excesiva, hipertensión esencial, aumento de la presión arterial asociada con la diabetes o la hiperlipidemia, insuficiencia renal, enfermedad renal crónica, fallo cardíaco, microalbuminuria, albuminuria, proteinuria, trastornos asociados con la permeabilidad vascular incrementada (por ejemplo, permeabilidad vascular retinal incrementada, permeabilidad vascular incrementada de la pierna, pie, o tobillo), hemorragia cerebral, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, trombosis de venas profundas, coagulación de tratamientos post fibrinolíticos, angina, angioedema, sepsis, artritis (por ejemplo artritis reumatoide, osteoartritis, artritis infecciosa), lupus, gota, psoriasis, pérdida de sangre durante *bypass* cardiopulmonar, enfermedad inflamatoria del intestino, diabetes, complicaciones diabéticas, enfermedades infecciosas, enfermedades relacionadas con la activación de astrocitos (por ejemplo, enfermedad de Alzheimer o esclerosis múltiple), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de Creutzfeld-Jacob, apoplejía, epilepsia y trauma (por ejemplo, trauma cerebral).

25 Los compuestos de la invención pueden ser especialmente útiles en el tratamiento de una indicación seleccionada de: retinopatía y enfermedades asociadas a edema.

Así, como una realización adicional, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable tal como un medicamento.

Como una realización adicional, la invención provee el uso de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable en terapia.

30 En una realización adicional, la terapia es seleccionada de una enfermedad que se mejora por la inhibición de la calicreína plasmática. En otra realización, la enfermedad es seleccionada de la lista antes mencionada, por ejemplo, retinopatía y enfermedades asociadas a edema.

35 En otra realización, la invención provee un método para tratar una enfermedad la cual se mejora por la inhibición de la calicreína en plasma que comprende la administración de una cantidad terapéuticamente aceptable de un compuesto de fórmula (I) en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable. En una realización adicional, la enfermedad es seleccionada de la lista antes mencionada, adecuadamente retinopatía y enfermedades asociadas a edema.

40 En una realización, la invención provee un compuesto de fórmula I para uso en un método para inhibir la calicreína plasmática en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

En una realización adicional, la invención provee un compuesto de fórmula I para uso en un método para tratar un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por calicreína plasmática, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto. Preferiblemente, dicho trastorno o dicha enfermedad es seleccionada de entre retinopatía y enfermedades asociadas a edema.

45 El término "una cantidad terapéuticamente efectiva" de un compuesto de la invención se refiere a una cantidad del compuesto de la invención que disparará la respuesta biológica o médica de un sujeto, por ejemplo, la reducción o la inhibición de una enzima o una actividad de la proteína, o síntomas de mejoramiento, condiciones de alivio, progresión o retardo de la enfermedad, o prevención una enfermedad, etc. En una realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando es administrada a un sujeto, es efectiva para (1) al menos parcialmente, aliviar, inhibir, prevenir y/ o mejorar una condición o un trastorno o una enfermedad (i) mediada por la calicreína plasmática, o (ii) asociada con la actividad de la calicreína plasmática, o (iii) caracterizada por la actividad anormal de la calicreína plasmática; o (2) reducir o inhibir la actividad de la calicreína plasmática; o (3) reducir o inhibir la expresión de la calicreína plasmática. En otra realización no limitante, el término "una cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la cantidad del compuesto de la invención que, cuando es administrada a una célula, o un tejido, o un material biológico no celular, o un medio, es efectiva para parcialmente reducir o inhibir al menos la actividad de la calicreína plasmática; o reducir o inhibir al menos parcialmente la expresión de la calicreína plasmática.

Tal como se utiliza aquí, el término "sujeto" se refiere a un animal. Preferiblemente, el animal es un mamífero. Un sujeto también se refiere a, por ejemplo, primates (por ejemplo, humanos), vacas, ovejas, cabras, caballos, perros, gatos, conejos, ratas, ratones, peces, aves y similares. En una realización preferida, el sujeto es un humano.

5 Tal como se utiliza aquí, el término "inhibición" o "inhibir" se refiere a la reducción o supresión de una condición dada, síntoma o trastorno o enfermedad, o una disminución significativa en la actividad de la **línea base** de una actividad o proceso biológico.

10 Tal como se utiliza aquí, el término "tratar" o "tratamiento" de cualquier enfermedad o trastorno se refiere en una realización, para mejorar la enfermedad o trastorno (esto es, ralentizar o detener o reducir el desarrollo de la enfermedad o al menos uno de los síntomas clínicos de la misma). En otra realización "tratar" o "tratamiento" se refieren a aliviar o mejorar al menos un parámetro físico incluyendo aquellos que pueden no ser discernibles por el paciente. . En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a la modulación de la enfermedad o trastorno, ya sea físicamente, (por ejemplo, estabilización de un síntoma discernible), fisiológicamente, (por ejemplo, estabilización de un parámetro físico), o ambos. En aún otra realización, "tratar" o "tratamiento" se refiere a prevenir o retrasar la aparición o el desarrollo o la progresión de la enfermedad o trastorno.

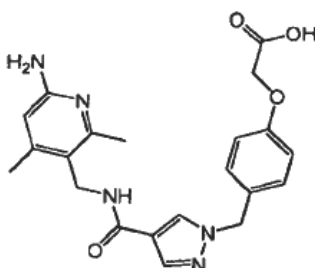
15 La composición farmacéutica o combinación de la invención pueden estar en unidad de dosificación de aproximadamente 1-1000 mg de ingredientes activos para un sujeto de aproximadamente 50-70 kg, o aproximadamente de 1-500 mg o aproximadamente 1-250 mg o aproximadamente 1-150 mg o aproximadamente de 0.5-100 mg, o aproximadamente 1-50 mg de ingredientes activos. La dosificación terapéuticamente efectiva de un compuesto, la composición farmacéutica, o las combinaciones de los mismos, es dependiente de la especie del
20 sujeto, el peso corporal, la edad y la condición individual, el trastorno o enfermedad o la severidad de la misma que está siendo tratada. Un médico, internista o veterinario de experiencia normal pueden determinar fácilmente la cantidad efectiva de cada uno de los ingredientes activos necesarios para prevenir, tratar o inhibir el progreso del trastorno o la enfermedad.

25 Las propiedades de dosificación citadas anteriormente son demostrables en pruebas *in vitro* e *in vivo* usando ventajosamente mamíferos, por ejemplo, ratones, ratas, perros, monos u órganos aislados, tejidos y preparaciones de los mismos. Los compuestos de la invención pueden aplicarse *in vitro* en forma de soluciones, por ejemplo, soluciones preferiblemente acuosas, e *in vivo* bien sea por vía enteral, parenteral, ventajosamente por vía intravenosa, por ejemplo, como una suspensión o en solución acuosa. La dosificación *in vitro* puede variar entre concentraciones de aproximadamente 10^{-3} molar y 10^{-9} molar. Una cantidad terapéuticamente efectiva *in vivo* puede
30 variar dependiendo de la ruta de administración, entre aproximadamente 0.1-500 mg / kg, o entre aproximadamente 1-100 mg / kg.

La actividad de un compuesto de acuerdo con la invención puede ser establecida por métodos *in vitro* e *in vivo* descritos aquí.

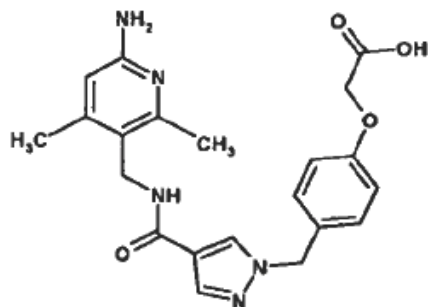
35 El compuesto de la invención puede ser administrado bien sea simultáneamente con, o antes o después, al menos otro agente terapéutico. El compuesto de la invención puede ser administrado separadamente, por la misma o diferente ruta de administración, o juntos en la misma composición farmacéutica.

Los siguientes ejemplos ilustran la invención, pero no la limitan. En todas las fórmulas estructurales mostradas en los Ejemplos los grupos metilo están representados como un enlace químico abierto. Para elucidación, el Ejemplo 134 se muestra como



40

Una imagen alternativa sería



Abreviaturas

ACN	Acetonitrilo
AcOH	ácido acético
BEMP	2- <i>tert</i> -butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diazafosforina
br	señal amplia (RMN)
DCM	diclorometano
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIPEA	<i>N,N</i> -diisopropiletilamina
4-DMAP	4-dimetilaminopiridina
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
DPPA	difeni fosforil azida
EA	acetato de etilo
EtOH	etanol
h	hora (s)
HBTU	hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
HOAt	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HOBt	1-hidroxibenzotriazol
HPLC	Cromatografía líquida de alta presión
LHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LiOH	hidróxido de litio
MeOH	metanol
min	minuto(s)
MS	espectrometría de masas
RMN	espectroscopía de resonancia magnética nuclear

PTFA	politetrafluoroetileno
quant.	cuantitativo
ta	temperatura ambiente
Rt	tiempo de retención
TBME	<i>tert</i> -butil metil éter
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
UPLC	cromatografía líquida de ultra rendimiento

Parte experimental:

5 Los espectros de 1H RMN se registraron usando un Espectrómetro Bruker AM 300. La HPLC se realizó utilizando un instrumento serie Agilent 1100 o 1200. La espectrometría de masas y LC/MS se determinaron utilizando un instrumento serie Agilent 1100, un instrumento UPLC-MS Waters Alliance 2690, o un sistema UPLC-MS Waters Acquity SQD.

Método A: Instrumento de LC-MS (método A): serie Agilent 1100; columna: Waters Sunfire 2.5 μ m C18, 3x30 mm, flujo 1.4 mL/min, 40 °C; solvente: CH₃CN (0.1% CHOOH) = A; H₂O (0.1% CHOOH) = B; gradiente: 0-2.5 min: A/B = 10/90 a 98/2, 0.5 min: 98% A, 0.1 min: A/B = 98/2 a 10/90.

10 **Método B:** UPLC-MS Waters Alliance 2690; columna: Acquity HSS T3, 1.8 μ m, 2.1 x 50 mm, flujo 1.2 ml/min., 60°C, Solvente: CH₃CN (0.05 % HCOOH) = A, H₂O (0.05 % HCOOH) = B, gradiente: 0-1.5 min: A/B = 10/90 a 95/5.

Método C: Instrumento de HPLC: serie Agilent 1100; columna: Agilent Eclipse 1.8 μ m, XBD-C18, 4.6x50 mm, flujo 1.0 mL/min, 30 °C; solvente: CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H) = A; H₂O (0.1% CF₃CO₂H) = B; gradiente: 0-3 min: A/B = 5/95 a 100/0, 1.5 min: 100% A, 0.5 min: A/B 100/0 a 5/95.

Método D: Instrumento de MS: serie Agilent 1100; detección: API-ES, positivo/negativo

15 **Método E:** Instrumento de HPLC: serie Agilent 1100; columna: Agilent Eclipse 1.8 μ m, XBD-C18, 2.1x30 mm, flujo 0.6 mL/min, 30 °C; solvente: CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H) = A; H₂O (0.1% CF₃CO₂H) = B; gradiente: 0-6 min: A/B = 5/95 a 100/0, 1.5 min: 100% A, 0.5 min: A/B 100/0 a 5/95.

20 **Método F:** UPLC-MS Waters Acquity; UPLC; columna Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 2.1mm x 50 mm; flujo 1.2 ml/min; 60 °C.; solvente: A agua + 0.1 % HCOOH/B acetonitrilo + 0.1 % HCOOH; 0 - 0.5 min 90A: 10B; 0.5 - 2.0 min 90A : 10B - 5A : 95B; 2.0 - 3.0 min 5A : 95B

Método G: Instrumento de HPLC serie Agilent 1100; columna: Waters SunFire, 2.5 μ m, 3x30mm, flujo 1.4 ml/min, 40°C; solvente: H₂O (0.1% CF₃CO₂H); CH₃CN (0.1% CF₃CO₂H); gradiente: FAST 10-98% CH₃CN en 2.5 min).

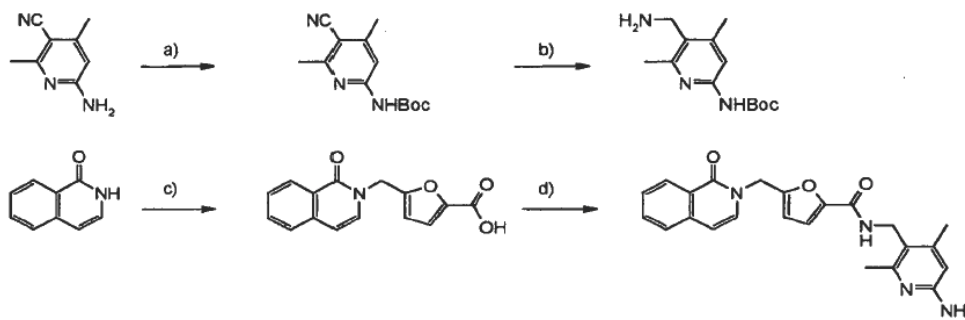
25 **Método H:** Instrumento de HPLC serie Agilent 1200; columna: Agilent eclipse XDB-C18, 1.8 microm., 2.1 x 30 mm, flujo 0.6 mL/min, 30°C; solvente: CH₃CN (0.1 % CF₃CO₂H) = A, H₂O (0.1% CF₃CO₂H) = B; gradiente: 0-3 min: A/B = 5/95 a 100/0, 3-3.75 min: 100% A, 3.75-4 min: A/B = 100/0 a 5/95.

Método I: serie Agilent 1100, LC-ZMD; columna XBridge C18; 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 5 % de acetonitrilo/B acetonitrilo + 0.5-1.0 % HCOOH; 0 - 1.7 min 90A : 10B - 5A : 95B, 1.6 ml/min de flujo; 1.7 - 2.4 min 5A : 95B, flujo 2.4 ml/min; temperatura de columna 50 °C.

30 **Método J:** Instrumento de HPLC Agilent 1100 series; columna: Waters Symmetry C18, 3.5 μ m, 2.1 x 50 mm, flujo 0.6 ml/min, 40°C; Solvente: CH₃CN (0.1 % CF₃CO₂H) = A, H₂O (0.1% CF₃CO₂H) = B gradiente: 0-3.5 min: A/B = 5/95 a 95/5.

35 **Método K:** (Rt_K = tiempo de retención K) serie Agilent 1100, LC-MSD; columna X-Bridge C18 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM / B acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico; 0 - 1.70 min 90A : 10B - 5A : 95B, flujo 1.2 -1.4 ml/min; 1.70 - 2.40 min 5A : 95B, flujo 1.4 - 2.4 ml/min; 2.40 - 2.45 min 10A : 90B - 90A : 10B, flujo 2.4 ml/min; 2.45 - 2.50 min 90A : 10B, flujo 2.4 -1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.

- Método L:** (R_{tL} = tiempo de retención L) serie Agilent 1100, LC-MSD; columna X-Bridge C18 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM / B acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico; 0 - 3.70 min 95A : 5B - 5A : 95B, flujo 1.2 - 1.4 ml/min; 3.70 - 4.40 min 5A : 95B, flujo 1.4 - 2.4 ml/min; 4.40 - 4.45 min 5A : 95B - 95A : 5B, flujo 2.4 ml/min; 4.45 - 4.50 min 95A : 5B, flujo 2.4 - 1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.
- 5 **Método M:** (R_{tM} = tiempo de retención M): serie Agilent 1100, LC-MSD; columna X-Bridge C18 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05% de ácido fórmico + acetato de amonio 3.75 mM / B acetonitrilo + 0.04% de ácido fórmico; 0 - 0.50 min 99A : 1 B, flujo 1.2 ml/min; 0.50 - 2.20 min 99A : 1B - 5A : 95B, flujo 1.2 - 1.4 ml/min; 2.20 - 2.90 min 5A : 95B, flujo 1.4 - 2.4 ml/min; 2.90 - 2.95 min 5A : 95B - 99A : 1 B, flujo 2.4 - 1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.
- 10 **Método N:** (R_{tN} = tiempo de retención N): serie Agilent 1100, LC-MSD; columna X-Bridge C18 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05% TFA/B acetonitrilo + 0.04% TFA; 0 - 0.50 min 99A : 1B, flujo 1.2 ml/min; 0.50 - 2.20 min 99A : 1B - 5A : 95B, flujo 1.2 - 1.4 ml/min; 2.20 - 2.90 min 5A : 95B, flujo 1.4 - 2.4 ml/min; 2.90 - 2.95 min 5A : 95B - 99A : 1B, flujo 2.4 - 1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.
- 15 **Método O:** (R_{tO} = tiempo de retención O): serie Agilent 1100, LC-MSD; columna X-Bridge C18 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05% TFA / B acetonitrilo + 0.04% TFA; 0 - 1.70 min 90A : 10B - 5A : 95B, flujo 1.2 - 1.4 ml/min; 1.70 - 2.40 min 5A : 95B, flujo 1.4 - 2.4 ml/min; 2.40 - 2.45 min 10A : 90B - 90A : 10B, flujo 2.4 ml/min; 2.45 - 2.50 min 90A : 10B, flujo 2.4 - 1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.
- 20 **Método P:** (R_{tP} = tiempo de retención P) : Waters 2795 Alliance HT, LC-MSD; columna X-Terra C18 3.5 μ m; 4.6 x 20 mm; gradiente: A agua + 0.1% TFA / B acetonitrilo + 0.1 % TFA; 0 - 8 min 95A : 5B - 0A : 100B, flujo 2ml/min; 8 - 9.80 min 0A : 100B, flujo 2 ml/min; 9.80 - 9.81 min 0A : 100B - 95A : 5B, flujo 2 - 0.1 ml/min; temperatura de columna 45 °C.
- Método Q:** (R_{tQ} = tiempo de retención Q) : Waters 2795 Alliance HT, LC-MSD; columna Sunfire C18 5 μ m; 4.6 x 50 mm; gradiente: A agua + 0.1 % TFA / B acetonitrilo + 0.1 % TFA; 0 - 8 min 97A : 3B - 17A : 83B, flujo 2ml/min; 8 - 9.80 min 17A : 83B - 0A : 100B, flujo 2 ml/min; 9.80 - 9.81 min 0A : 100B - 95A : 5B, flujo 2 - 0.1 ml/min; temperatura de columna 45 °C.
- 25 **Método R:** serie Agilent 1100, LC-ZMD; columna XBridge C18; 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 5 % acetonitrilo / B acetonitrilo + 0.05 % TFA; 0 - 1.7 min 90A : 10B - 5A : 95B, 1.6 ml/min flujo; 1.7 - 2.4 min 5A : 95B, 2.4 ml/min flujo; temperatura de columna 50 °C.
- 30 **Método S:** serie Agilent 1100, LC-ZMD; columna XBridge C18; 2.5 μ m; 3 x 30 mm; gradiente: A agua + 5 % acetonitrilo / B acetonitrilo + 0.05 % TFA; 0 - 0.5 min 99A : 1 B, 1.4 ml/min flujo; 0.5 - 2.2 min 99A : 1B - 5A : 95B, 1.6 ml/min flujo; 2.2 - 2.9 min 5A : 95B, 2.4 ml/min flujo; temperatura de columna 50 °C.
- Método T:** serie Agilent 1100, LC-ZMD; columna Ascentis Express FusedCore C18 2.7 μ m; 2.1 x 30 mm; gradiente: A agua + 0.05 % TFA / B acetonitrilo + 0.04 % TFA; 0 - 1.40 min 98A : 2B - 2A : 98B; 1.40 - 2.15 min 2A : 98B; flujo 1.2 ml/min; temperatura de columna 50 °C.
- 35 **Método U:** Instrumento de LC-MS (método V): serie Agilent 1100; columna: Waters Sunfire 2.5 μ m C18, 3x30 mm, flujo 1.4 mL/min, 40 °C; solvente: CH₃CN (0.1% TFA) = A; H₂O (0.1% TFA) = B; gradiente: 0-2.5 min: A/B = 10/90 a 98/2, 0.5 min: 98% A, 0.1 min: A/B = 98/2 a 10/90.
- Método V:** UPLC-MS Waters Acquity; UPLC; columna Acquity UPLC HSS T3 1,8 μ m 2.1mm x 50 mm; flujo 1.2 ml/min; 60 °C.; solvente: A agua + 0.05 % HCOOH + acetato de amonio (3.75 mM) / B acetonitrilo + 0.04 % HCOOH; 0 - 0.5 min 90A : 10B; 0.5 - 2.0 min 90A : 10B - 5A : 95B; 2.0 - 3.0 min 5A : 95B.
- 40 **Ejemplo 1:** *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-oxoisoquinolin-2(1*H*)-il)metil)furan- 3-carboxamida:



a) 5-ciano-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo

5 A una mezcla de 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (10 g, 67.9 mmol, preparada de acuerdo con K. Sato, M. Shashi, T. Amakasu, K. Takeda, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* 1969, 42, 2319) y DMAP (0.830 g, 6.79 mmol) en THF (200 ml) se agregó Boc₂O (27.5 g, 126 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante 14 h, antes de que se concentrara. La purificación por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 120 g SiO₂, heptano a heptano: EA 3:1) produjo una mezcla del material de partida mono- y bis-protegido. Esta mezcla se disolvió en MeOH (270 ml) y DCM (80 ml) y se enfrió a 0 °C. Se agregaron NaOH (1 N, 102 ml, 102 mmol) y H₂O₂ (35%, 8,92 ml, 102 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 75 min después de lo cual LCMS indicó una conversión completa. La mezcla de reacción se transfirió a una solución acuosa de Na₂SO₃ (2N, 300 ml, 600 mmol), se concentró *in vacuo* para ca. 300 ml (temperatura del baño <50 °C), y se extrajo con DCM (6x150 ml). Los extractos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron hasta sequedad produciendo el producto deseado. LCMS Rt_M = 1.97 min, [M+H]⁺ = 248.2.

b) 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-Butilol

15 A una mezcla de 5-ciano-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (10.8 g, 43.7 mmol) en THF (100 ml) se agregaron aproximadamente 15 cm³ de una suspensión Raney-Ni en MeOH bajo Ar. El matraz se selló, y la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 6 d bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celita y se eluyó con DCM (200 ml), DCM-MeOH (9:1, 200 ml) y NH₃ en MeOH (7N, 100 ml). La eliminación de todos los volátiles *in vacuo* produjo el producto crudo que se recrystalizó a partir de MeOH-DCM para producir el compuesto del título. LCMS Rt_M = 1.13 min, [M+H]⁺ = 252.2.

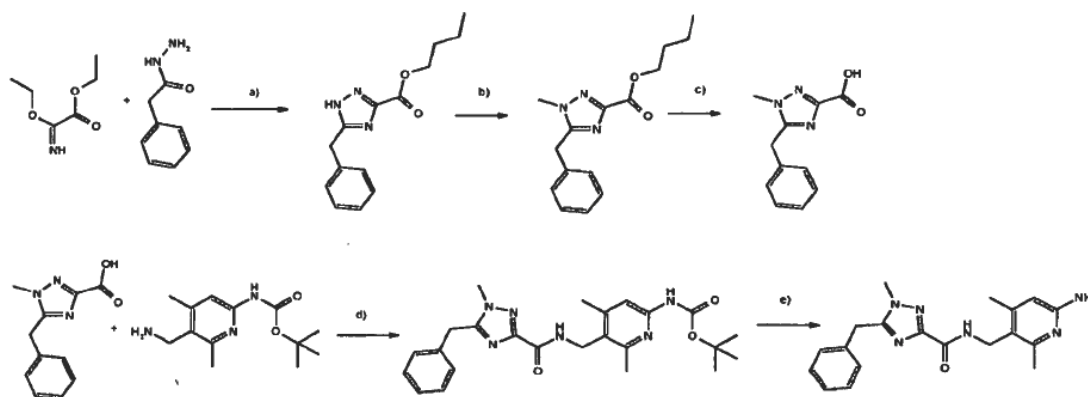
c) ácido 5-((1-oxisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-2-carboxílico

25 Una solución de 1-hidroxiquinolina (100 mg, 0.689 mmol) en THF seco (12 ml) se trató con LHMSD (1 N en hexano, 1.45 ml, 1.45 mmol) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 90 min. La mezcla de reacción se enfrió hasta -10 °C, antes de adicionar 5-(clorometil) furan-2-carboxilato de metilo (120 mg, 0.689 mmol) y NaI (103 mg, 0.689 mmol), y se continuó la agitación durante 18 h mientras se calentaba hasta temperatura ambiente. Se eliminaron todos los volátiles *in vacuo*. El producto crudo se sometió a partición entre EA (10 ml) y agua (20 ml), se lavó con salmuera (20 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía en columna (CombiFlash Companion, 12 g de SiO₂, heptano a EA) produjo el éster sustituido el cual se disolvió en EtOH (2 ml) y LiOH (2N, 0.420 ml, 0.840 mmol). Después de agitar a temperatura ambiente durante 18 h, la mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, y se eliminaron todos los volátiles *in vacuo*. El residuo restante se suspendió en MeOH (2 ml) y se filtró. La concentración del filtrado produjo el compuesto del título. LCMS Rt_M = 1.71 min, [M+H]⁺ = 284.1.

d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-((1-oxisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-2-carboxamida

35 A una solución de 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de *tert*-butilo (41.1 mg, 0.163 mmol) en THF (5 ml) se agregaron colidina (0.022 ml, 0.163 mmol), ácido 5-((1-oxisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-2-carboxílico (44.0 mg, 0.163 mmol) y HATU (81.0 mg, 0.212 mmol). Después de agitar durante 18 h a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El intermediario crudo se purificó por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 12 g de SiO₂, heptano a EA), disuelto en DCM (1 ml) y TFA (1 ml), se mantuvo durante 1 h a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 μm, 100x19 mm, A: H₂O+0.1% TFA, B: MeCN + 0.1% TFA, 6-36% B in 10 min, 30 ml/min, temperatura ambiente) produjo el compuesto del título ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 4.28 (d, 2H), 5.23 (s, 2H), 6.45 (d, 1 H), 6.62 (s, 1H), 6.68 (d, 1H), 7.06 (d, 1 H), 7.49-7.59 (m, 4H), 7.65-7.76 (m, 2H), 8.21 (d, 1 H), 8.52 (t, 1 H), 13.33 (s, 1H). LCMS Rt_M = 1.50 min, [M+H]⁺ = 403.3.

Ejemplo 2 : (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico:



Se preparó Etil-2-etoxi-2-iminoacetato a partir de ciano formiato de etilo y etanol de acuerdo con N. Bozhkova, H. Heimgartner, Helvetica Chimica Acta, 1989, 72, 825-837.

a) butil éster del ácido 5-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

- 5 Etil-2-etoxi-2-iminoacetato (1.318 g, 9.08 mmol) e hidrazida de ácido fenil acético (1.364 g, 9.08 mmol) se mezclaron entre sí en etanol (20 ml) y se agitaron a 80 °C durante 1 h. El etanol se evaporó. El residuo se disolvió en n-butanol (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a 150 °C durante 20 h, luego se evaporaron los solventes.

10 El residuo se suspendió en acetonitrilo y el precipitado se filtró. El filtrado se purificó por HPLC prep. HPLC (columna: C18 Interchrom ODB, 10 μ m, 250 x 28 mm, 23 °C; A: agua + 0.1% HCOOH, B: ORG + 0.1% HCOOH [ORG = metanol/acetonitrilo 4:1]; gradiente de 20% B 2.5 min, 20 - 100% de B en 35 min, 100% de B durante 2.5 min) para dar el compuesto del título. UPLC-MS (método F) Rt = 0.85 min, [M + H]⁺ = 260.3; HPLC (método G) Rt = 1.861 min.

b) butil éster del ácido 5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

- 15 Se disolvió butil éster del ácido 5-Bencil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (100 mg, 0.386 mmol) en acetona (3 ml), a la que se agregaron carbonato de potasio (80 mg, 0.578 mmol) y yodometano (27 μ l, 0.432 mmol) como una solución en acetona (2 ml) a 23 °C. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 72 h, luego se filtró y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo; columna 25 g; flujo 40 ml/min; 0% de acetato de etilo al 100% de acetato de etilo en 20 min) para dar el compuesto del título. UPLC-MS (método F) Rt = 0.96 min, [M+H]⁺ = 274.3.

20 c) ácido 5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

- 25 Se disolvió butil éster del ácido 5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (45 mg, 0.165 mmol) en etanol (2 ml), seguido por adición de solución acuosa de hidróxido de sodio 6M (55 μ l, 0.330 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 80 °C durante 18 h, luego se enfrió hasta 23 °C y se neutralizó con ácido clorhídrico 1M. Los solventes se eliminaron *in vacuo*. La mezcla cruda del compuesto del título y NaCl se usaron sin purificación adicional para la siguiente etapa. HPLC (método G) Rt = 1.241 min.

d) tert butil éster del ácido (5-[[5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-amino]-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico

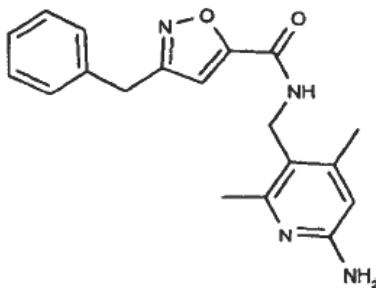
- 30 A una mezcla de ácido 5-bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico (55 mg, 0.165 mmol, contiene aproximadamente 35% de NaCl) en DMF (1 ml) se agregaron tert butil éster del ácido (5-aminometil-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (54 mg, 0.215 mmol) y HBTU (65 mg, 0.171 mmol) seguido por BEMP (50 μ l, 0.173 mmol) como último. La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 20 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua y metanol, luego se purificó por HPLC prep. HPLC (WATERS C18 ODB, 5 μ m, 50x19mm; A: agua + 0.1% HCOOH, B: ORG + 0.1% HCOOH [ORG = metanol/acetonitrilo 4:1] gradiente 10% ORG 2.5 min, 10-100% ORG en 15 min, 100% ORG 2.5 min) para dar el compuesto del título. UPLC-MS (método F) Rt = 0.82 min, [M+H]⁺ = 451.5; HPLC (método G) Rt = 1.624 min.

e) (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxílico

- 40 Se disolvió tert butil éster del ácido (5-[[5-Bencil-1-metil-1H-[1,2,4]triazol-3-carbonil]-amino]-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (29 mg, 0.064 mmol) en una mezcla de diclorometano (4 ml) y TFA (1 ml). La mezcla de reacción se agitó a 23 °C durante 18 h. Los solventes se eliminaron *in vacuo*. El residuo se disolvió en diclorometano/metanol 1:1 (1 ml) y se purificó sobre un cartucho VARIAN SCX - SPE (intercambio catiónico fuerte), se lavó con metanol y

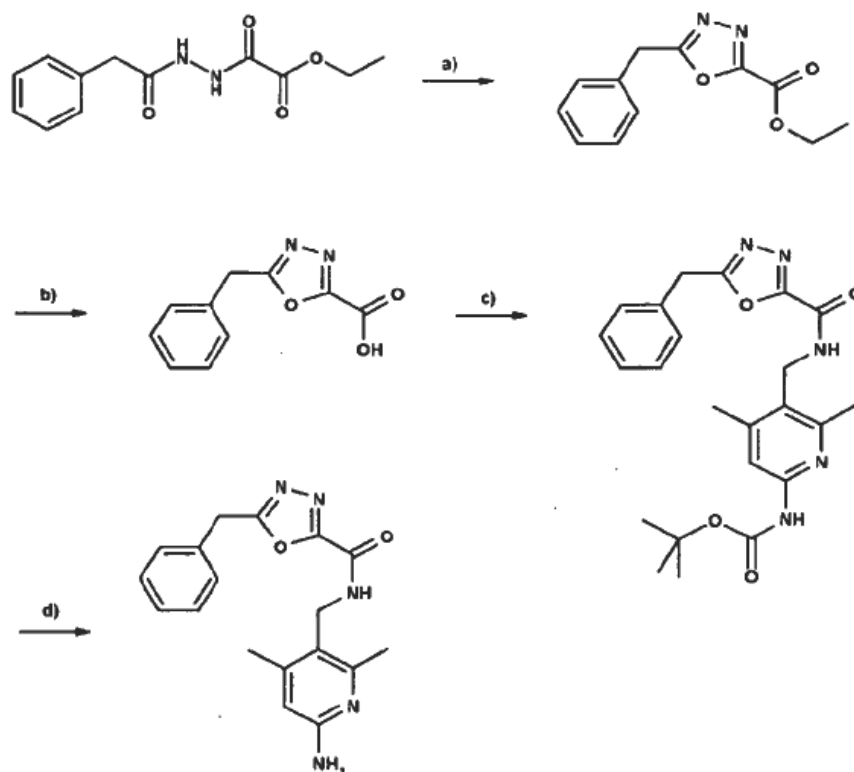
liberando el compuesto con amoníaco 2 M en metanol. La fracción básica se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO, 400 MHz) 8.5 (s, 1 H), 7.2 - 7.3 (m, 5H), 7.0 (br s, 2H) 6.5 (s, 1H), 4.3 (d, 2H), 4.2 (s, 2H), 3.8 (s, 3H), 2.4 (s, 3H), 2.3 (s, 3H). UPLC-MS (método F) Rt = 0.92 min, [M+H]⁺ = 351.4. HPLC (método G) Rt = 1.281 min.

5 **Ejemplo 3:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencilisoxazol-5-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13, Etapa b) a partir del ácido 3-Bencil-isoxazol-5-carboxílico (WO2006123061). ¹H-RMN (d3-MeOD, 400 MHz): 7.34 - 7.27 (m, 5H), 6.77 (s, 1 H), 6.71 (s, 1 H), 4.49 (s, 2H), 4.08 (s, 2H), 2.59 (s, 3H), 2.47 (s, 3H). HPLC (Método J) Rt = 3.16 min; MS [M+H]⁺ = 337.1.

10 **Ejemplo 4:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida



a) etil éster del ácido 5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

El etil éster del ácido 5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico puede ser preparado como es descrito por J. Dost, M. Heschel, J. Stein J. Prakt. Chem. 1985, 327, 109-116. LCMS (método A) Rt_A = 1.670 min; [M+H]⁺ = 233.1

15 b) ácido 5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico

Una mezcla de etil éster del ácido 5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (2.6 g, 11 mmol) y hidrato de hidróxido de litio (0.4 g, 11 mmol) en 60 mL MeOH y 30 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se

evaporó *in vacuo* para dar el producto crudo como sal de litio la cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método A) $R_{tA} = 1.018$ min; $[M+H]^+ = 205.0$.

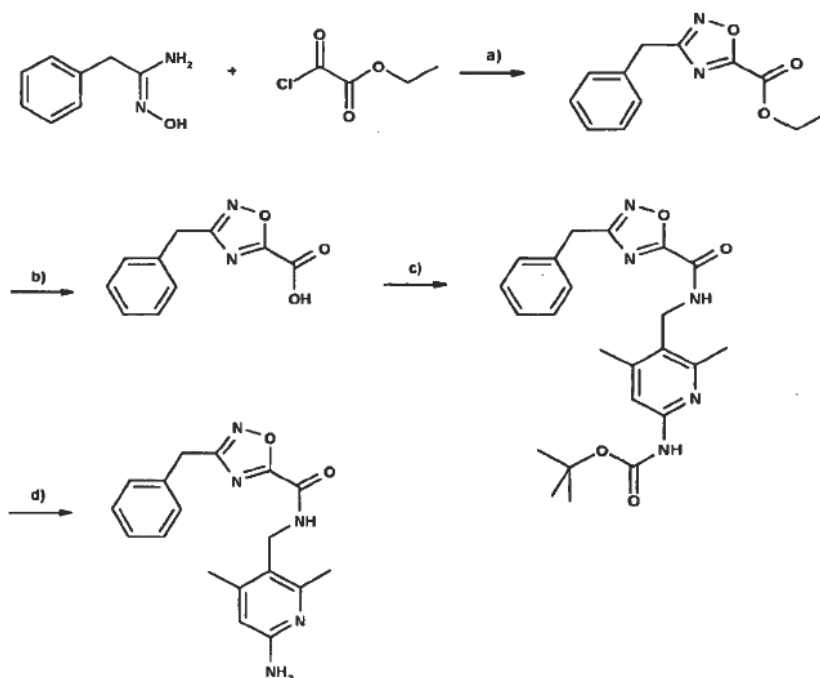
c) tert butil éster del ácido (5-[[[5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico

5 Una mezcla de ácido Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico (2.4 g, 11 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (2.8 g, 11 mmol), HATU (5.5 g, 15 mmol) y DIPEA (7.8 mL, 45 mmol) en 20 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 μ m, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). HPLC (método C) $R_{tA} = 3.114$.

10 d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida

15 Una mezcla de tert-butil éster del ácido (5-[[[5-Bencil-[1,3,4]oxadiazol-2-carbonil]-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (412 mg, 0.94 mmol), 4 mL TFA y 8 mL de DCM se agitó de temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). El producto que contenía las fracciones se liofilizó, luego se disolvió en 1 mL de MeOH y la mezcla resultante se filtró sobre una columna de resina de MP PL- HCO_3 purgada con MeOH. La columna se lavó con MeOH, el solvente se eliminó y el producto crudo se disolvió en agua/ACN y se liofilizó para producir el compuesto del título. 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 9.33 (t, 1H), 7.29-7.39 (m, 5H), 6.11 (s, 1 H), 5.71 (bs, 2H), 4.34-4.36 (m, 4H), 2.30 (s, 3 H), 2.17 (s, 3H); LCMS (método A) $R_{tA} = 0.814$ min; $[M+H]^+ = 338.0$.

Ejemplo 5: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida



20

a) etil éster del ácido 3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

25 A una mezcla de N-Hidroxi-2-fenil-acetamida (1 g, 6.7 mmol) en 7 mL de acetato de etilo se agregó una solución de etil éster del ácido Cloro-oxo-acético (1.5 g, 10.7 mmol) en 7 mL de acetato de etilo a 0 °C. La mezcla se agitó durante 1.5 h a temperatura ambiente y luego se calentó a 80 °C durante 2.5 h. La mezcla de reacción se trató con solución de $NaHCO_3$ ac. y se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron sobre $MgSO_4$ y se evaporaron *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 μ m, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% TFA, flujo 40 ml/min) para producir el compuesto del título. LCMS (método A) $R_{tA} = 1.938$ min; $[M+H]^+ = 233.1$.

b) ácido 3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico

30 Una mezcla de etil éster del ácido 3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (360 mg, 1.6 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (65 mg, 1.6 mmol) en 10 mL de MeOH y 5 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La

mezcla se evaporó *in vacuo* para producir el producto crudo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional.

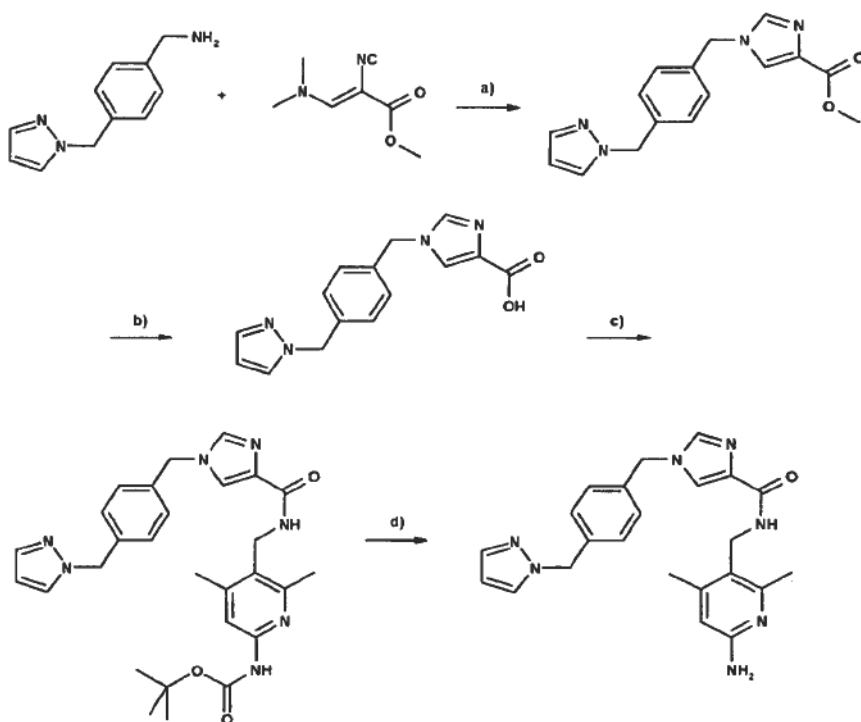
c) tert-butil éster del ácido (5-[[[3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico

5 Una mezcla de ácido 3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carboxílico (330 mg, 1.5 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil-4,6-dimetilpiridin-2-il)-carbámico (389 mg, 1.5 mmol), HATU (1.1 g, 3.1 mmol) y DIPEA (0.8 mL, 4.7 mmol) en 10 mL DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 μ m, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). LCMS (método A) Rt_A = 1.834 min; [M+H]⁺ = 438.1.

10 d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida

15 Una mezcla de tert-butil éster del ácido (5-[[[3-Bencil-[1,2,4]oxadiazol-5-carbonil]-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (65 mg, 0.09 mmol), 2 mL de TFA y 4 mL de DCM se agitó de temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC prep. (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). La solución de NaHCO₃ ac. se agregó a las fracciones que contenían el producto y después de la evaporación, la capa ac. se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 9.43 (t, 1 H), 7.25-7.36 (m, 5H), 6.10 (s, 1 H), 5.70 (s, 2H), 4.35 (d, 2H), 4.18 (s, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); LCMS (método A) Rt_A = 1.024 min; [M+H]⁺ = 338.0.

Ejemplo 6: 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



20

a) metil éster del ácido 1-(4-Pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico

25 Una mezcla de 4-Pirazol-1-ilmetil-bencilamina (550 mg, 2.5 mmol), (Z)-metil-3-(dimetilamino)-2-isocianoacrilato (380 mg, 2.5 mmol) y DIPEA (1.3 mL, 7.4 mmol) en 20 mL de nBuOH se calentó a 120 °C durante 16 h. La mezcla se concentró *in vacuo* y el producto crudo se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método A) Rt_A = 1.210 min; [M+H]⁺ = 297.0.

b) ácido 1-(4-Pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico

Una mezcla de metil éster del ácido 1-(4-Pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (730 mg, 2.5 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (210 mg, 4.9 mmol) en 10 mL MeOH y 5 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla se evaporó *in vacuo*, el residuo se acidificó con HCl acuoso 1 N y se liofilizó para producir el

producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método A) $R_{tA} = 0.412$ min; $[M+H]^+ = 283.0$.

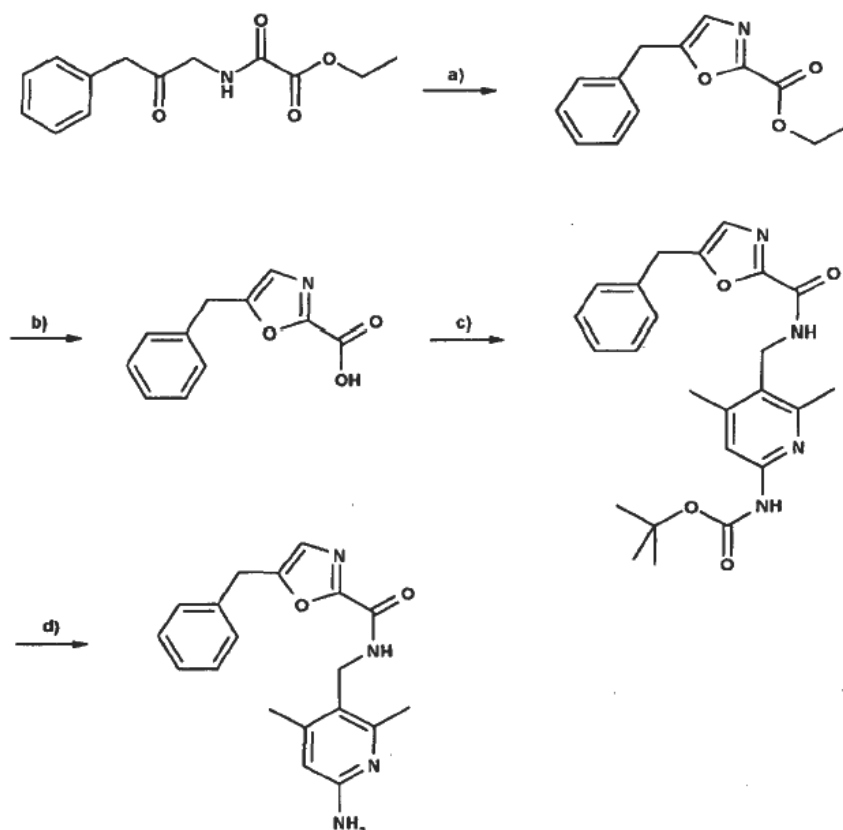
c) tert-butil éster del ácido [4,6-Dimetil-5-((1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-piridin-2-il]- carbámico

- 5 Una mezcla de ácido 1-(4-Pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carboxílico (0.67 g, 2.4 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil- 4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (0.61 g, 2.4 mmol), HATU (1.8 g, 4.8 mmol) y DIPEA (1.3 mL, 7.2 mmol) en 10 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl ac. 1 N. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 μ m, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min). LCMS (método A) $R_{tA} = 1.418$ min; $[M+H]^+ = 516.1$.

d) 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida

- 15 Una mezcla de tert-butil éster del ácido [4,6-Dimetil-5-((1-(4-pirazol-1-ilmetil-bencil)-1H-imidazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-piridin- 2-il]- carbámico (260 mg, 0.37 mmol), 5 mL de TFA y 10 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). Se agregó solución de $NaHCO_3$ ac. a las fracciones que contenían el producto y luego de la evaporación, la capa acuosa se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se concentró para dar el compuesto del título. 1H -RMN (DMSO- d_6 , 400 MHz) 7.80 (s, 2H), 7.66-7.69 (m, 2H), 7.45 (s, 1 H), 7.28 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.26 (s, 1H), 6.21 (s, 1 H), 6.04 (s, 2H), 5.31 (s, 2H), 5.19 (s, 2H), 4.30 (d, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.21 (s, 3H); LCMS (método A) $R_{tA} = 0.832$ min; $[M+H]^+ = 416.0$

- 20 **Ejemplo 7:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-benciloxazol-2-carboxamida



a) etil éster del ácido 5-Bencil-oxazol-2-carboxílico

Etil éster del ácido 5-Bencil-oxazol-2-carboxílico puede ser preparado como es descrito por R.H. Good, G. Jones, J. Chem. Soc. (C) 1970, 1938-1945. LCMS (método A) $R_{tA} = 1.847$ min; $[M+H]^+ = 232.0$

- 25 b) ácido 5-Bencil-oxazol-2-carboxílico

5 Una mezcla de etil éster del ácido 5-Bencil-oxazol-2-carboxílico (0.95 g, 3.5 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (0.73 g, 17.5 mmol) en 20 mL de MeOH y 10 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo*, se extrajo con hexano y la capa acuosa se acidificó con HCl acuoso 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir el producto crudo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método A) Rt_A = 1.350 min; [M+H]⁺ = 203.9.

c) tert-butil éster del ácido (5-((5-Bencil-oxazol-2-carbonil)-amino)-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico

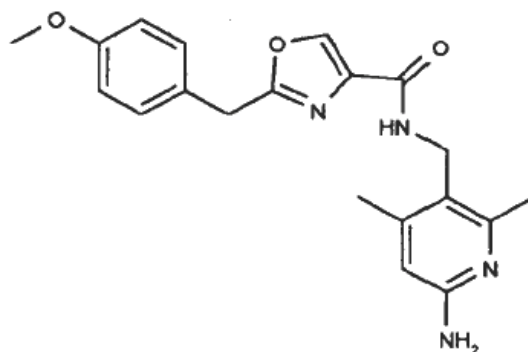
10 Una mezcla de ácido 5-Bencil-oxazol-2-carboxílico (0.86 g, 2.8 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (0.70 g, 2.8 mmol), HATU (1.4 g, 3.6 mmol) y DIPEA (2.0 mL, 11.7 mmol) en 10 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó y el residuo se sometió a partición entre acetato de etilo y HCl acuoso 1 N. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *in vacuo*. El producto crudo se purificó mediante HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 um, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). LCMS (método A) Rt_A = 1.719 min; [M+H]⁺ = 437.0

d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-benciloxazol-2-carboxamida

15 Una mezcla de tert-butil éster del ácido (5-((5-Bencil-oxazol-2-carbonil)-amino)-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (170 mg, 0.34 mmol), 2 mL de TFA y 5 mL de DCM se agitó de temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, luego se disolvieron en 1 mL de MeOH y la mezcla resultante se filtró sobre una columna de resina de MP PL-HCO₃ purgada con MeOH. La columna se lavó con MeOH, el solvente se eliminó y el producto crudo se disolvió en agua/ACN y se liofilizaron para producir el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.80 (t, 1 H), 7.27-7.37 (m, 5H), 7.10 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 5.72 (s, 2H), 4.31 (d, 2H), 4.12 (s, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (método A) Rt_A = 1.001 min; [M+H]⁺ = 337.0.

20

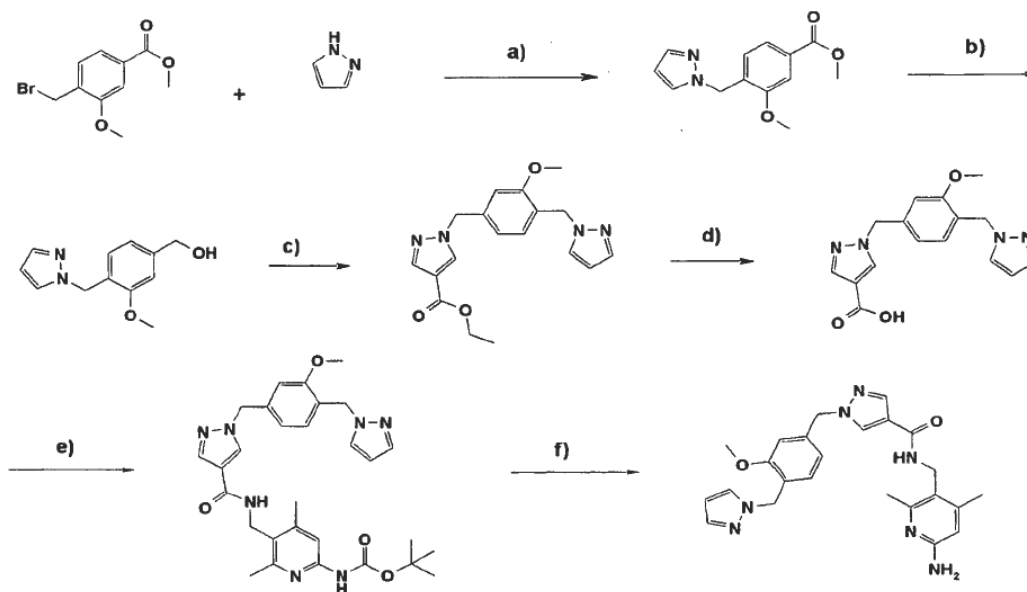
Ejemplo 8: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(4-metoxibencil)oxazol-4-carboxamida



25 El compuesto del título se preparó en analogía con ejemplo 13, Etapa b) a partir de ácido 2-(4-metoxi-bencil)-oxazol-carboxílico (Journal of the American Chemical Society 1950, 72 5401-3).

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.49 (s, 1H), 7.97 (t, 1H), 7.20 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.66 (s, 2 H), 4.31(d, 2H), 4.09 (s, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H). HPLC (Método G) Rt = 1.46 min; MS [M+H]⁺ = 367.3.

30 **Ejemplo 9:** 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo

Una suspensión de 4-(bromometil)-3-metoxibenzoato de metilo (400 mg, 1.544 mmol) y 1H-pirazol (105 mg, 1.544 mmol) y K_2CO_3 (533 mg, 3.86 mmol) en DMF (5 ml) se agitó durante 3.5 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para dar 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo crudo. MS $[M+H]^+ = 247$.

b) 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxifenil)metanol

A una solución de 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibenzoato de metilo (330 mg crudos) en THF (6 ml) se agregó gota a gota DIBALH 1M en Hexano (4.02 ml, 4.02 mmol) a $-70\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $-70\text{ }^\circ\text{C}$ durante 3.5 h. La mezcla de reacción se detuvo subsecuentemente con acetato de etilo (2 ml) y NH_4Cl acuoso saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxifenil)metanol crudo. MS $[M+H]^+ = 219$.

15 c) 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una mezcla de 1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (117 mg, 0.833 mmol), 4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxifenil)metanol crudo (256 mg, 71%, 0.833 mmol) y Trifenilfosfina (328 mg, 1.249 mmol) en THF (8 ml) se agregó lentamente DEAD al 40% en Tolueno (0.494 ml, 1.249 mmol) a $0\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se agitó a $0\text{ }^\circ\text{C}$ durante 2 h y se continuó en agitación durante 12 h a temperatura ambiente. Se agregó una solución saturada de $NaHCO_3$ y la mezcla se extrajo con acetato de etilo. Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida para producir 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo crudo. MS $[M+H]^+ = 341$.

d) ácido 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo crudo (998 mg, 29%, 0.85 mmol) en THF:EtOH:H₂O 2:1:1 (15 ml), se agregó monohidrato de LiOH (107 mg, 2.55 mmol) y se agitó durante 12 h a $50\text{ }^\circ\text{C}$. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El sólido restante fue tomado en acetato de etilo y se extrajo con agua. La fase acuosa se acidificó mediante la adición de HCl acuoso y se extrajo con acetato de etilo. El extracto orgánico se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir ácido 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico crudo. MS $[M+H]^+ = 313$.

30 e) 5-((1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo

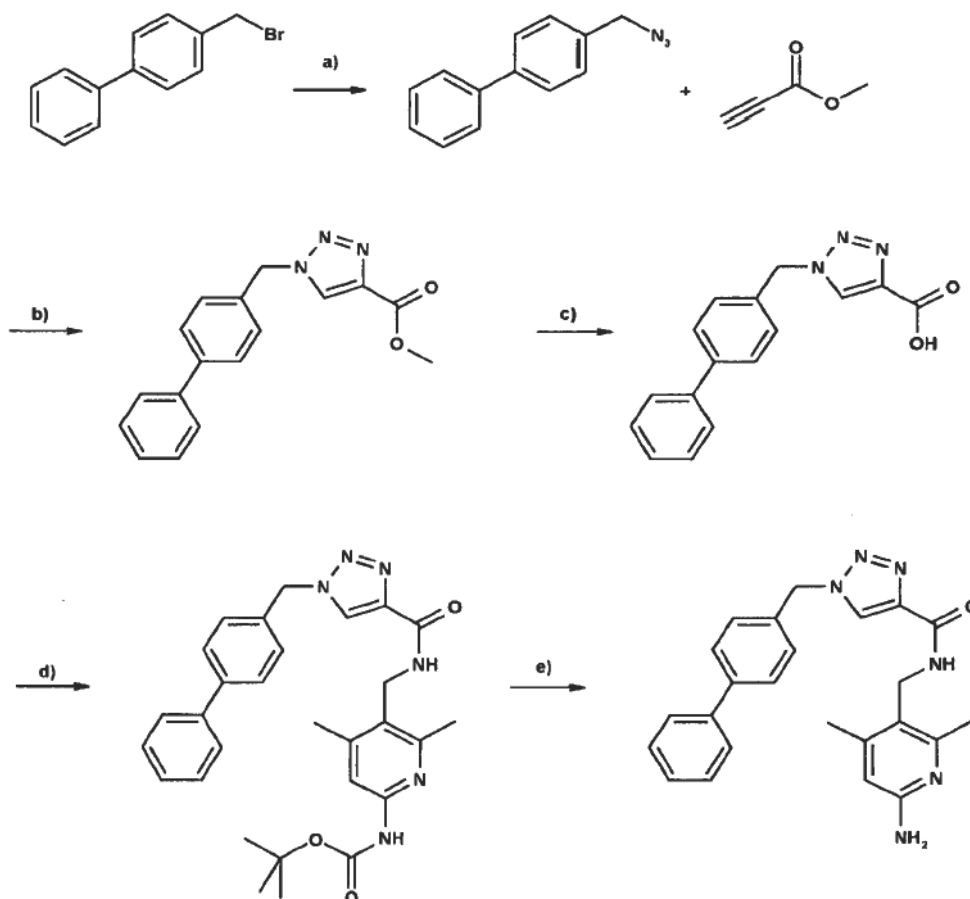
A una mezcla de ácido 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (135 mg, 0.303 mmol), 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (76 mg, 0.303 mmol) y DIPEA (0.211 ml, 1.210 mmol) en DMF (2 ml), se agregó HATU (173 mg, 0.454 mmol) y se agitó durante 12 h a temperatura ambiente. La mezcla de

reacción se purificó por HPLC preparativa (Waters Sun-Fire C18, 100x30 mm, 5 a 100% de ACN (0.1% de TFA), flujo 40 ml/min) para producir 5-((1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo. HPLC (Método H) Rt = 3.19 min; MS [M+H]⁺ = 546.

f) 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 A una solución de 5-((1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (100 mg, 0.147mmol) en DCM (3 ml), se agregó TFA (1 ml, 12.98 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida y subsecuentemente se purificó por HPLC preparativa (Machery-Nagel Nucleosilo C18, 250x40 mm, 5 a 100% de ACN (0.1% de TFA), flujo 40 ml/min) para producir 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-N-((6-amino-2,4- dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida. 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 8.21 (s, 1H), 7.87 (m, 2 H), 7.68 (d, 1H), 7.40 (d, 1 H), 6.97 (s, 1 H), 6.79 (d, 1H), 6.72 (d, 1H), 6.22 (m, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.62 (s, 2 H), 5.26 (s, 2 H), 5.23 (s, 2H), 4.24 (d, 2 H), 3.78 (s, 3 H), 2.26 (s, 3 H), 2.12 (s, 3 H). HPLC (Método H) Rt = 2.81 min; MS [M+H]⁺ = 446.

Ejemplo 10: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



15 a) Azidometil-bifenilo

Una mezcla de 4-(Bromometil)-bifenilo (200 mg, 0.6 mmol) y azida de sodio (41 mg, 0.6 mmol) en 2 mL de DMF se agitó a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trató con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1 H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7.62-7.66 (m, 4H), 7.39-7.50 (m, 5H), 4.42 (s, 2H).

20

b) metil éster del ácido 1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

Una mezcla de 4-Azidometil-bifenilo (145 mg, 0.5 mmol), metil propiolato (44 mg, 0.5 mmol), sulfato de cobre (II) (17 mg, 0.1 mmol) y ascorbato de sodio (103 mg, 0.5 mmol) en 3 mL de tBuOH y 1 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre

MgSO₄ y se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (método A) Rt_A = 1.964 min; [M+H]⁺ = 294.0.

c) ácido 1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico

5 Una mezcla de metil éster del ácido 1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (60 mg, 0.2 mmol) e hidruro de hidróxido de litio e hidrato de hidróxido de litio (35 mg, 0.8 mmol) en 4 mL de MeOH y 2 mL de agua se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo*, se extrajo con hexano y la capa acuosa se acidificó con HCL acuoso 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄, y se evaporó para producir el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1 H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.83 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 4H), 7.38-7.49 (m, 5H), 5.70 (s, 2H).

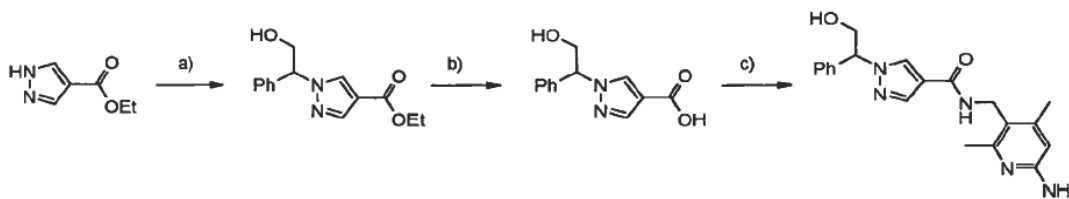
10 d) tert-butil éster del ácido (5-[[1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico

15 Una mezcla de ácido 1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (26 mg, 0.09 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (23 mg, 0.09 mmol), HATU (46 mg, 0.12 mmol) y DIPEA (0.07 mL, 0.37 mmol) en 2 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla cruda se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 um, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min). LCMS (método A) Rt_A = 1.917 min; [M+H]⁺ = 513.1.

e) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

20 Una mezcla de tert-butil éster del ácido (5-[[1-Bifenil-4-ilmetil-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonil]-amino]-metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (27 mg, 0.053 mmol), 1 mL de TFA y 2 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* para producir el producto final (sal de TFA). 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 13.24 (bs, 1 H), 8.87 (t, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.65-7.69 (m, 4H), 7.43-7.52 (m, 6H), 7.36-7.40 (t, 1H), 6.62 (s, 1H), 5.70 (s, 2H), 4.43 (d, 2H), 2.52 (s, 3H), 2.40 (s, 3H); LCMS (método A) Rt_A = 1.317 min; [M+H]⁺ = 413.0.

Ejemplo 11: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxamida:



25 a) 1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1.5 g, 10.7 mmol), itrio (III) hexahidrato de nitrato (82.0 mg, 0.214 mmol) y óxido de estireno (1.21 ml, 10.7 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 17 h, antes de que se adsorbiera sobre celita. La purificación por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 12 g SiO₂, heptano a EA) produjo el compuesto del título. LCMS Rt_M = 1.72 min, [M+H]⁺ = 261.2.

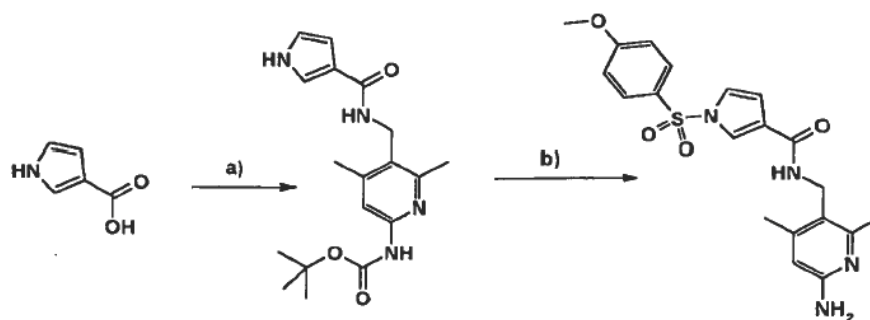
30 b) ácido 1-(2-Hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de 1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (110 mg, 0.423 mmol) en EtOH (2 ml) se trató con NaOH (2N, 0.634 ml, 1.268 mmol) y se calentó a 90 °C durante 30 min. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N, y se eliminaron todos los volátiles *in vacuo*. El residuo restante se suspendió en MeOH (10 ml) y se filtró. La concentración del filtrado produjo el compuesto del título. LCMS Rt_M = 1.58 min, [M+H]⁺ = 233.2.

35 c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo a partir del ácido 1-(2-hidroxi-1-feniletíl)-1H-pirazol-4-carboxílico en analogía con el Ejemplo 1. 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.40 (s, 3H), 3.94 (dd, 1H), 4.18 (dd, 1H), 4.29 (d, 2H), 5.46 (dd, 1H), 6.64 (s, 1 H), 7.24-7.39 (m, 5H), 7.41-7.61 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 8.19 (t, 1H), 8.34 (s, 1 H), 13.25 (br, s, 1H). LCMS Rt_M = 1.39 min, [M+H]⁺ = 366.3.

40 **Ejemplo 12:** (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carboxílico:



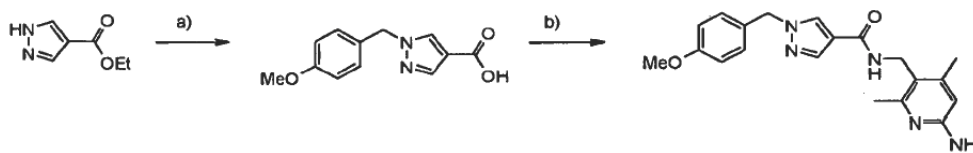
a) tert-butil éster del ácido (4,6-Dimetil-5-((1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-metil)-piridin-2-il)-carbámico

A una mezcla de ácido 1H-pirrol-3-carboxílico (1.40 g, 12.60 mmol), 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin- 2-ilcarbamato de tert-butilo (3.48 g, 13.86 mmol) y DIPEA (6.60 ml, 37.8 mmol) en DCM (100 ml) se adicionó HBTU (5.73 g, 15.12 mmol) a temperatura ambiente y se agitó a temperatura ambiente durante 12 horas. La suspensión se filtró. El sólido se lavó con DCM y se secó bajo presión reducida para producir 5-((1H-pirrol-3-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2- ilcarbamato de *tert*-butilo puro. HPLC (Método G) $R_t = 1.35$ min; MS $[M+H]^+ = 345.2$.

b) (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-(4-Metoxi-bencenosulfonil)-1H-pirrol-3-carboxílico

A una mezcla de tert-butil éster del ácido (4,6-dimetil-5-((1H-pirrol-3-carbonil)-amino)-metil)-piridin-2-il)-carbámico (45 mg, 0.131 mmol) y 4-DMAP (6.38 mg, 0.052 mmol) en THF seco (0.8 ml) se agregó bajo atmósfera de argón una solución 1.0 M de KOtBu en THF (0.196 ml, 0.196 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 20 min. Se agregó cloruro de 4-metoxibencenosulfonilo (32.4 mg, 0.157 mmol) en una porción y la mezcla se agitó durante 17 horas adicionales a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó con MeOH (1 ml) y H₂O (1 ml) y la solución resultante se filtró sobre una membrana de PTFE (0,45 μ m). El filtrado se purificó por un sistema LC-MS preparativa usando una columna Waters SunfireTM C-18 OBD [150 x 30 mm, tamaño de partícula de 5 μ m] y elución a 50 ml/min usando el siguiente gradiente: 0-1.5 min (90% de agua que contenía 0.1% de TFA/10% de acetonitrilo), 1.5-11.5 min (gradiente lineal de 90% de agua que contenía 0.1% de TFA/10% de acetonitrilo 35% de agua que contenía 0.1% de TFA/65% de acetonitrilo), 11.5 - 12.5 min (gradiente lineal de 35% de agua que contenía 0.1% de TFA/65% de acetonitrilo a 0% de agua que contenía 0.1% de TFA/100% de acetonitrilo), 12.5-13.5 min (0% de agua que contenía 0.1% de TFA/100% de acetonitrilo). La recolección del producto fue disparado por la señal de MS y las fracciones resultantes se agruparon y se secaron por congelación para producir un polvo incoloro. Se añadió una solución al 50% de TFA en DCM (1.0 ml) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. Después de la evaporación hasta sequedad, el residuo se disolvió en una mezcla de acetonitrilo/agua y se secó por congelación para producir el compuesto del título. 1H-RMN (DMSO, 400 MHz): 13.52 (br s, 1H), 8.26 (t, 1H), 7.96-7.92 (m, 2H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.68 (br s, 2H), 7.37 (t, 1 H), 7.19-7.16 (m, 2H), 6.67-6.66 (m, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 4.26 (d, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.50 (s, 3H), 2.37 (s, 3H); LCMS (Método T) $R_{Tf} = 0.88$ min; $[M+H]^+ = 414.8$.

Ejemplo 13: *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida:



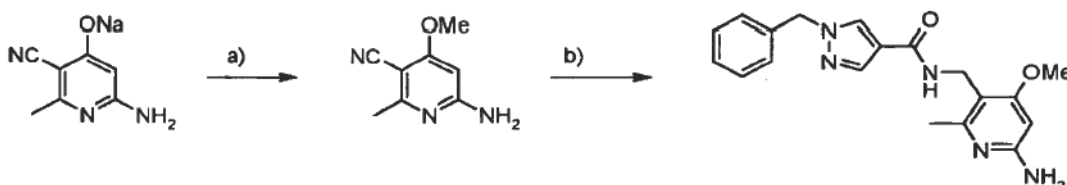
a) ácido 1-(4-Metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

Una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (400 mg, 2.85 mmol), K₂CO₃ (1.97 g, 14.3 mmol) y bromuro de 4-metoxibencilo (0.453 ml, 3.14 mmol) en acetona seca (10 ml) se calentó a 50 °C durante 3 h. La mezcla de reacción se filtró, y el filtrado se concentró. Se adicionaron EtOH (10 mL) y KOH (320 mg, 5.71 mmol) y la mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h, antes de que se concentrara de nuevo. El producto crudo se disolvió en agua (5 ml), se lavó con EA (2x10 ml) y se acidificó con HCl 1N. El precipitado resultante se recogió por filtración, se lavó con agua y se secó *in vacuo* produciendo el compuesto del título. LCMS $R_{Tf} = 0.86$ min, $[M+H]^+ = 233.2$.

b) *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una mezcla de 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (80.0 mg, 0.318 mmol) en DCM (3 ml) se agregaron HOAt (87.0 mg, 0.637 mmol), colidina (0.127 ml, 0.955 mmol), ácido 1-(4-metoxibencil)-1*H*-pirazol-4-carboxílico (73.9 mg, 0.318 mmol) y HATU (81.0 mg, 0.212 mmol). Después de agitar durante 2 h a temperatura ambiente, todos los volátiles se eliminaron *in vacuo*. El intermediario crudo se purificó por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 12 g SiO₂, TBME a TBME + 10% MeOH), disuelto en DCM (3 ml) y TFA (1 ml), mantenido durante 14 h a temperatura ambiente y se concentró. La purificación por cromatografía de columna (CombiFlash Rf, 13 g RediSep Rf C18, MeCN:agua 5:95 + 0.1% TFA a MeCN) produjo el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.37 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 4.27 (d, 2H), 5.24 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 6.91 (d, 2H), 7.23 (d, 2H), 7.70 (br, s, 2H), 7.84 (s, 1H), 8.14-8.19 (m, 2H), 13.59 (s, 1H). LCMS Rt_K = 0.71 min, [M+H]⁺ = 366.4.

10 **Ejemplo 14:** N-((6-amino-4-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxamida:



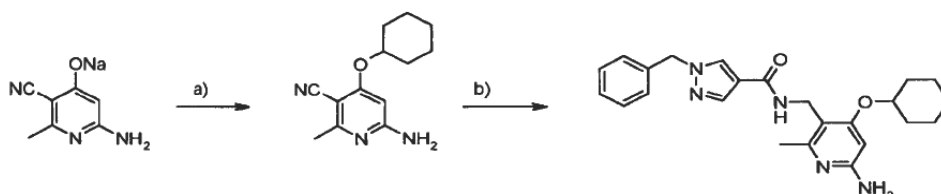
a) 6-Amino-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo

15 A una mezcla de 6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-olato de sodio (500 mg, 2.92 mmol, preparado en analogía con la WO2001062233A2 y aislado como sal de sodio), y K₂CO₃ (808 mg, 5.84 mmol) en DMF (1 ml) se agregó MeI (0.200 ml, 3.21 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 9 d. Se añadió solución saturada de NaHCO₃ (50 ml) y la mezcla se extrajo con EA (4x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se diluyeron con DCM y MeOH adicional hasta homogeneidad, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto crudo se recrystalizó a partir de MeOH/DCM en reflujo para producir el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.34 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 5.91 (s, 1H), 6.83 (br, s, 2H); LCMS Rt_M = 1.11 min, [M+H]⁺ = 164.2.

20 b) N-((6-Amino-4-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

25 Una mezcla de 6-amino-4-metoxi-2-metilnicotinonitrilo (100 mg, 0.613 mmol) en THF (4 ml) se enfrió hasta -78°C, y se trató con DIBAL-H (1M en THF, 3.68 ml, 3.68 mmol). La mezcla se calentó lentamente hasta temperatura ambiente. Se continuó agitando durante 24 h a temperatura ambiente, antes de que la mezcla de reacción se transfiriera cuidadosamente a una mezcla enfriada con hielo de MeOH (50 ml) y agua (0.2 ml, 11.0 mmol). La suspensión resultante se adsorbió sobre celita (ca. 30 cm³) y se secó *in vacuo*. La elución con DCM-MeOH (9:1, 200 ml) y la eliminación de todos los volátiles produjo un aceite de color amarillo. Se agregaron THF seco (5 ml), ácido 1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxílico (79.0 mg, 0.389 mmol, preparados en analogía con el ejemplo 13), DIPEA (0.209 ml, 1.20 mmol), DMAP (1.8 mg, 0.015 mmol) y HATU (148 mg, 0.389 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, antes de que se concentrara hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (CombiFlash Rf, 13 g RediSep Rf C18, MeCN:agua 5:95 + 0.1% TFA a MeCN), seguido por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 um, 100x30 mm, A: H₂O+0.1% de TFA, B: MeCN + 0.1% de TFA, 5-35% B en 15 min, 30 ml/min, temperatura ambiente) para producir el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.47 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 4.22 (d, 2H), 5.33 (s, 2H), 6.26 (s, 1H), 7.22-7.27 (m, 2H), 7.28-7.38 (m, 3H), 7.53 (br, s, 2H), 7.86 (s, 1H), 8.09 (t, 1H), 8.23 (s, 1H), 12.95 (s, 1H); LCMS Rt_K = 0.82 min, [M+H]⁺ = 352.4.

35 **Ejemplo 15:** N-((6-amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxamida:



a) 6-Amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilnicotinonitrilo

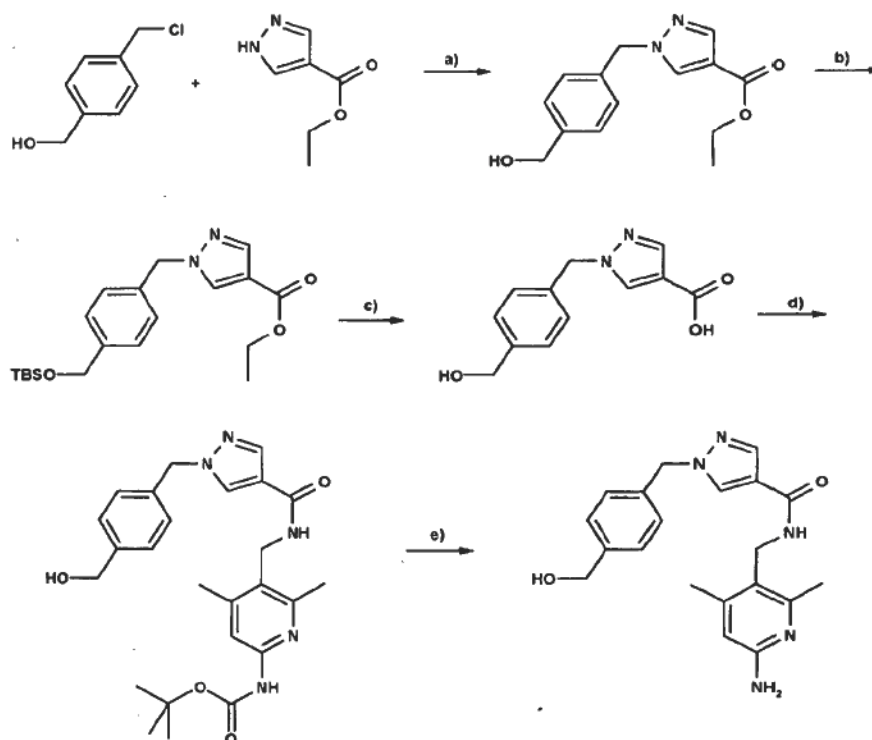
40 A una mezcla de 6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-olato de sodio (300 mg, 1.75 mmol) y K₂CO₃ (485 mg, 3.51 mmol) en DMF (6 ml) se agregó Ciclohexenilbromuro (0.213 ml, 1.84 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h. Se añadió NaHCO₃ (100 ml) y la mezcla se extrajo con EA (5x30 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. El producto resultante se disolvió en n-PROH (10 ml), y se hidrogenó (1 atm H₂, temperatura ambiente) durante 1 h sobre Pd/C (93 mg, 0.088 mmol). La

mezcla de reacción se filtró y el filtrado se adsorbió sobre celita. La purificación por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 10 g SiO₂, DCM a DCM:MeOH 9:1) produjo el producto deseado LCMS Rt_M = 1.63 min, [M+H]⁺ = 232.6.

b) N-((6-Amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida

- 5 A una mezcla de 6-Amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilnicotinitrilo (30.0 mg, 0.130 mmol) en EtOH (5 ml) se adicionaron aproximadamente 10 cm³ de una suspensión Raney-Ni en MeOH bajo Ar. El matraz se selló, y la suspensión se agitó vigorosamente a temperatura ambiente durante 3 d bajo una atmósfera de hidrógeno. La mezcla de reacción se filtró sobre un tapón de celita y se eluyó con DCM-MeOH (9:1, 100 ml), DCM (50 ml), MeOH (50 ml) y NH₃ en MeOH (7N, 50 ml). Los filtrados combinados se concentraron. Se agregaron THF seco (5 ml), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (26.3 mg, 0.130 mmol, preparados en analogía con el ejemplo 13), DIPEA (0.091 ml, 0.520 mmol), DMAP (0.80 mg, 0.0065 mmol) y HATU (49.4 mg, 0.130 mmol), y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 10 h, antes de que se concentrara hasta sequedad. El producto crudo se purificó por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 4 g de SiO₂, DCM a DCM: MeOH 9:1), seguido por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 OBD 5 um, 100x19 mm, A: H₂O+0.1% de TFA, B: MeCN + 0.1% de TFA, 15-45% de B en 10 min, 30 ml/min, temperatura ambiente) produciendo el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 1.15-1.27 (m, 1H), 1.27-1.38 (m, 2 H), 1.40-1.50 (m, 1H), 1.51-1.62 (m, 2H), 1.62-1.72 (m, 2H), 1.77-1.88 (m, 2 H), 2.44 (s, 3H), 4.24 (d, 2H), 4.47 (mc, 1H), 5.34 (s, 2H), 6.29 (s, 1H), 7.19-7.25 (m, 2H), 7.27-7.41 (m, 5H), 7.84 (s, 1H), 7.92 (t, 1H), 8.21 (s, 1 H), 12.81 (s, 1 H); LCMS Rt_K = 1.11 min, [M+H]⁺ = 420.4.

Ejemplo 16: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 20 a) etil éster del ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico
- Una mezcla de (4-Clorometil-fenil)-metanol (600 mg, 3.8 mmol), 1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (537 mg, 3.8 mmol) y carbonato de potasio (2.6 g, 19 mmol) en 30 mL de acetona se agitó a 50 °C durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 um, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min) para producir el compuesto del título. LCMS (método A) Rt_A = 1.403 min; [M+H]⁺ = 261.0.

- b) etil éster del ácido 1-[4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico
- Una mezcla de etil éster del ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (500 mg, 1.4 mmol), tert- Butil-cloro-dimetil-silano (261 mg, 1.7 mmol) e imidazol (245 mg, 3.6 mmol) en 5 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo*, el producto crudo se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de HCl ac 1 N y solución de NaHCO₃ ac. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se

concentró *in vacuo* para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1 H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.45 (s, 1 H), 7.87 (s, 1H), 7.24-7.30 (m, 4H), 5.35 (s, 2H), 4.69 (s, 2H), 4.21 (q, 2H), 1.26 (t, 3H), 0.90 (s, 9H), 0.07 (s, 6H).

c) ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

- 5 Una mezcla de etil éster del ácido 1-[4-(tert-Butil-dimetil-silaniloximetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico (630 mg, 1.4 mmol) y hidrato de hidróxido de litio (119 mg, 2.8 mmol) en 20 mL de MeOH y 10 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 32 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y la capa acuosa se acidificó con HCl ac. 1 N. Después de la extracción con acetato de etilo, la capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1 H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 12.3 (bs, 1 H), 8.36 (s, 1 H), 7.81 (s, 1 H), 7.23-7.31 (s, 4H), 5.34 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.47 (s, 2H).

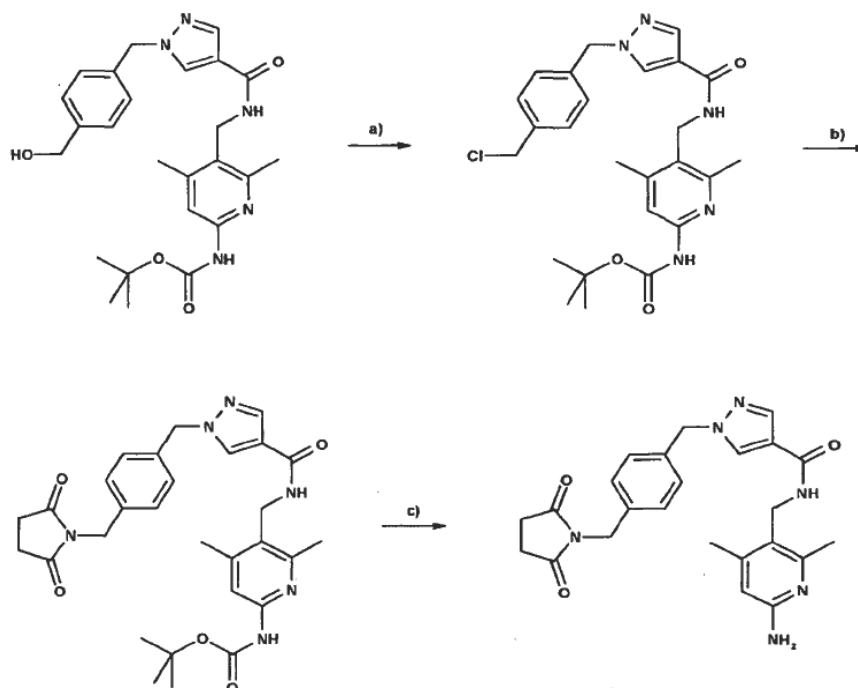
d) tert-butil éster del ácido [5-({[1H-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino}metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico

- 15 Una mezcla de ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1 H-pirazol-4-carboxílico (220 mg, 0.95 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil- 4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (238 mg, 0.95 mmol), HATU (7206 mg, 1.90 mmol) y DIPEA (0.64 mL, 2.84 mmol) en 5 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo*, se disolvió en acetato de etilo y se extrajo con solución de NaHCO₃ ac. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 um, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min). LCMS (método A) Rt_A = 1.243 min; [M+H]⁺ = 466.0.

e) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

- 20 Una mezcla de tert-butil éster del ácido [5-({[1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino}metil)-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico (50 mg, 0.11 mmol), 1 mL de TFA y 2 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1 % de TFA, flujo 40ml/min). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, luego se disolvieron en 1 mL de MeOH y la mezcla resultante se filtró sobre una columna de resina de MP PL-HCO₃ purgada con MeOH. La columna se lavó con MeOH, el solvente se eliminó y el producto se disolvió en agua/ACN y se liofilizó para dar el compuesto del título. 1 H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 8.24 (s, 1 H), 7.93 (t, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 7.28-7.30 (s, 2H), 7.21-7.23 (s, 2H), 6.15 (s, 1H), 5.78 (bs, 2H), 5.30 (s, 2H), 5.18 (t, 1H), 4.47 (d, 2H), 4.27 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.17 (s, 3H); LCMS (método A) Rt_A = 0.128 min; [M+H]⁺ = 366.1.

- 30 **Ejemplo 17:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) tert-butil éster del ácido [5-({[1-(4-Clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico

Una mezcla de tert-butil éster del ácido [5-({[1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico (100 mg, 0.2 mmol, para preparación véase la etapa D, ejemplo 16), cloruro de trimetilsililo (47 mg, 0.4 mmol) y DMSO (4 mg, 0.06 mmol) se agitó a temperatura ambiente durante 10 min. Se

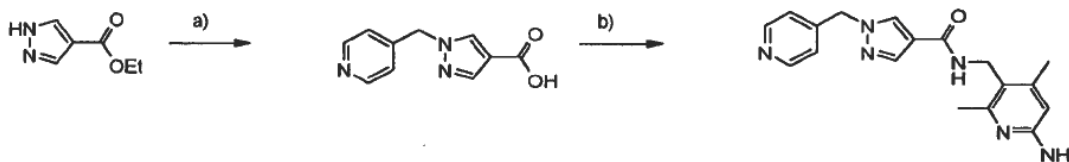
b) tert-butil éster del ácido {5-([1-(4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico

Una mezcla de tert-butil éster del ácido [5-({[1-(4-Clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico (67 mg, 0.1 mmol), succinimida (12 mg, 0.1 mmol) y carbonato de potasio (84 mg, 0.6 mmol) en 50 mL de acetona se agitó a 80 °C durante 24 h. La mezcla se filtró y se concentró *in vacuo*. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 PBD 5 um, 30x100 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% TFA, flujo 40ml/min) para producir el compuesto del título. LCMS (método A) $R_{tA} = 1.339$ min; $[M+H]^+ = 547.2$.

c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

Una mezcla de tert-butil éster del ácido {5-([1-(4-(2,5-Dioxo-pirrolidin-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico (48 mg, 0.08 mmol), 1 mL de TFA y 2 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla se evaporó *in vacuo* y el residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey- Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min). Las fracciones que contenían el producto se liofilizaron, luego se disolvieron en 1 mL de MeOH y la mezcla resultante se filtró a través de una columna de resina de MP PL-HCO₃ purgada con MeOH. La columna se lavó con MeOH, el solvente se eliminó y el producto se disolvió en agua/ACN y se liofilizó para dar el compuesto del título. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 88.25 (s, 1H), 7.91 (t, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.24 (d, 2H), 7.20 (d, 2H), 6.13 (s, 1H), 5.70 (bs, 2H), 5.28 (s, 2H), 4.52 (d, 2H), 2.67 (s, 4H), 2.29 (s, 3H), 2.15 (s, 3H); LCMS (método A) $R_{tA} = 0.439$ min; $[M+H]^+ = 447.1$.

Ejemplo 18: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida:



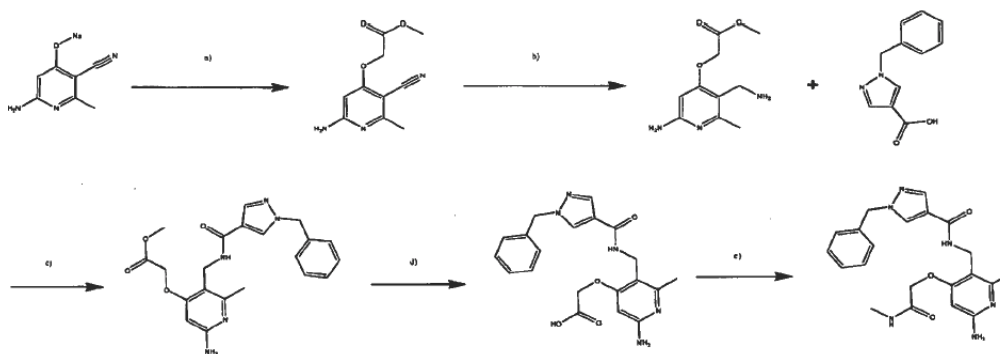
a) ácido 1-(Piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una mezcla de 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (350 mg, 2.50 mmol) en DMF seco (2 ml) se agregaron NaH (60% en aceite en mineral, 400 mg, 10.0 mmol) y bromhidrato de 4-(bromometil)-piridina (632 mg, 2.50 mmol) a 0 °C. La suspensión resultante se agitó durante 14 h mientras se calentaba lentamente a temperatura ambiente, antes de que se transfiriera a una solución saturada de NaHCO₃ (50 mL) y se extrajo con EA (4x20 ml). Los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron. La purificación por cromatografía de columna (CombiFlash Companion, 4 g de SiO₂, heptano para EA + 5% de NEt₃) produjo el éster intermediario, el cual se disolvió en EtOH (5 ml) y NaOH (1 N, 5.00 ml), y se calentó a reflujo durante 20 min. La mezcla de reacción se neutralizó con HCl 1 N, y se concentró hasta sequedad para producir el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. LCMS $R_{tM} = 0.19$ min, $[M+H]^+ = 204.1$.

b) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo como un sólido incoloro a partir del ácido 1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxílico en analogía con el Ejemplo 13. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 2.40 (s, 3H), 4.29 (d, 2H), 5.50 (s, 2H), 6.65 (s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.57 (br, s, 2H), 7.94 (s, 1H), 8.25 (t, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.61 (d, 2H), 13.32 (br, s, 1H). LCMS $R_{tM} = 1.12$ min, $[M+H]^+ = 337.3$.

Ejemplo 19: N-((6-amino-2-metil-4-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 2-(6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo

5 6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-olato de sodio (600 mg, 3.51 mmol) y Cs_2CO_3 (1714 mg, 5.26 mmol) se suspendieron en DMSO (10 ml), luego se agregó lentamente 2-bromoacetato de metilo (1.328 ml, 14.02 mmol) a temperatura ambiente. La suspensión se agitó a 50 °C durante 5 h. Se añadieron agua/salmuera y la mezcla de reacción se extrajo con EA, se secó y se evaporó para producir el producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea (AcOEt, luego DCM :MeOH: NH_4^+OH 9:1:0.05) produjeron el compuesto del título. LCMS (método F) $R_t = 0.35$ min; $[\text{M}+\text{H}]^+ = 222.2$.

b) 2-(6-amino-3-(aminometil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo.

10 2-(6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo (215 mg, 0.972 mmol) se disolvió en EtOH (16 ml), MeOH (8 ml) y HCl 1M (5 ml), luego se agregó Paladio sobre carbono (310 mg, 0.292 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente bajo presión de H_2 durante 48 h. Después de la filtración sobre celita, lavando con MeOH y la evaporación del solvente, se obtuvo el compuesto del título. MS (Método D): $[\text{M}+\text{H}]^+ 226.0 / 451.2$.

c) 2-(6-amino-3-((1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo

15 2-(6-amino-3-(aminometil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo (271 mg, 0.909 mmol), ácido 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxílico (descripción de síntesis más abajo) (184 mg, 0.909 mmol) y DIPEA (0.794 ml, 4.54 mmol) se disolvieron en DMF (2 ml), luego se adicionó HATU (518 mg, 1.363 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La purificación por HPLC preparativa (Sun-Fire C18, 100x30 mm 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40 ml/min.) generó el compuesto del título después de la liofilización. HPLC (Método C) $R_t = 2.789$ min, MS (Método D): $[\text{M}+\text{H}]^+ = 410.0$.

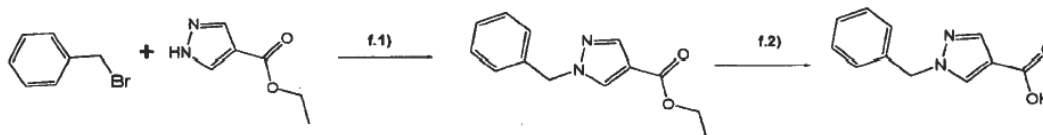
d) ácido 2-(6-Amino-3-((1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acético

25 2-(6-amino-3-((1-bencil-1 H-pirazol-4-carboxamido)metil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acetato de metilo (28 mg, 0.051 mmol) se disolvió en THF, EtOH, H_2O 2:1:1 (5 ml), luego se adicionó LiOH (4.31 mg, 0.103 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. Después de ajustar el pH a 4, la mezcla de reacción se evaporó, se coevaporó con tolueno (4 veces) luego se secó bajo HV para conseguir el compuesto del título el cual se utilizó para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC/MS (Método B) $R_{tb} = 0.43$ min, MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 396.3$.

e) N-((6-Amino-2-metil-4-(2-(metilamino)-2-oxoetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida

30 Se disolvió ácido 2-(6-amino-3-((1-bencil-1 H-pirazol-4-carboxamido)metil)-2-metilpiridin-4-iloxi)acético (35 mg, 0.051 mmol) en DMF (1 ml), se agregó CDI (16.65 mg, 0.103 mmol). Después de agitar durante 15 min a temperatura ambiente, se agregó metilamina 2 M en THF (0,257 ml, 0,513 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante 6 h a temperatura ambiente. La purificación por HPLC preparativa (Nucleosilo C18, 250x40 mm 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min.) generó el compuesto del título. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 2.71 (d, 3H), 4.37 (d, 2H), 4.67 (s, 2H), 5.34 (s, 2H), 6.20 (s, 1 H), 7.24 (m, 5H), 7.79 (s, 2H), 7.89 (s, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.28 (s, 1H), 8.35 (t, 1H). HPLC/MS (Método B) $R_{tb} = 0.46$ min, MS $[\text{M}+\text{H}]^+ = 409.4$.

35 f) ácido 1-Bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

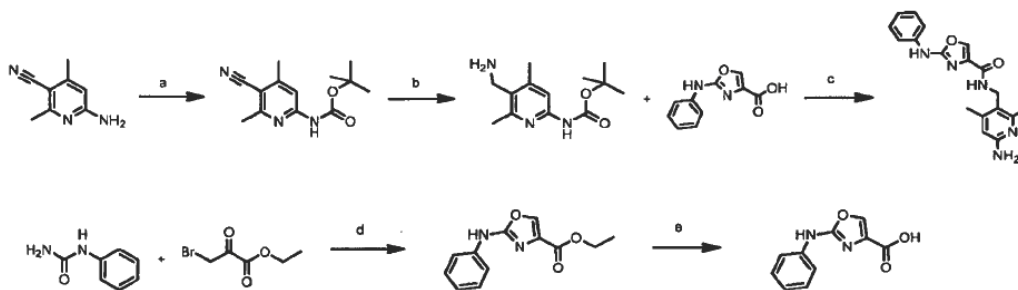


f.1) 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

Se suspendió bromometil-benceno (610 mg, 3.57 mmol) en acetona (25 ml), se agregaron 1 H-pirazol-4-carboxilato de etilo (500 mg, 3.57 mmol) y K_2CO_3 (2465 mg, 17.84 mmol). La suspensión se agitó durante 16 h a 50 °C. La mezcla de reacción se filtró y se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título el cual se usó para la siguiente etapa sin purificación adicional. HPLC/MS (Método A) $Rt_A = 1.82$ min, MS $[M+H]^+ = 230.9$.

f.2) ácido 1-Bencil-1H-pirazol-4-carboxílico

Se disolvió 1-bencil-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (1.05 g, 3.56 mmol) en MeOH (20 ml). Se agregó agua (10 ml) y $LiOH \cdot H_2O$ (0.299 g, 7.11 mmol) y la suspensión se agitó durante 3 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó *in vacuo* para eliminar el MeOH. La fase acuosa se lavó con AcOEt, luego se trató con HCl 1 N hasta pH 3 y se extrajo con AcOEt. La fase orgánica se secó sobre $MgSO_4$ y se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin ninguna purificación adicional. HPLC/MS (Método A) $Rt_A = 1.3$ min, MS $[M+H]^+ = 203.1$.

Ejemplo 20: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(fenilamino)oxazol-4-carboxamida

a) 5-ciano-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo

A una suspensión de 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (7.5 g, 48.4 mmol, preparada de acuerdo con Synlett 2007, 19, 2979) y DMAP (0.591 g, 4.84 mmol) en THF (150 ml) se adicionó Boc_2O (20.23 ml, 87 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche. La mezcla de reacción se adsorbió/concentró sobre sorbente Isolute y se purificó por cromatografía (120 g de sílica, cHex/EA 100-70% cHex 30 min) para producir la mezcla deseada de producto doble y mono protegido. El intermediario se disolvió en MeOH (175 ml) y DCM (56 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se adicionaron NaOH (72.6 ml, 72.6 mmol) y H_2O_2 (7.42 ml, 72.6 mmol). Se adicionó MeOH adicional (ca. 15 mL) hasta que la emulsión se aclaró de nuevo y la reacción se agitó a esa temperatura durante 90 min. La mezcla de reacción se detuvo en Na_2SO_3 2N (250 mL), y DCM y MeOH se retiraron lentamente bajo vacío (temperatura del baño < 50 °C). La mezcla restante se transfirió a un embudo de separación, se diluyó con agua adicional y se extrajo con DCM (6x150 mL). El secado sobre Na_2SO_4 , la filtración y la evaporación produjeron el compuesto del título. HPLC/MS (Método F): $Rt_F = 1.59$ min, $[M+H]^+ = 248.3$.

b) 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo

Se hidrogenó 5-ciano-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (8 g) por medio de níquel Raney (18.9 g) en MeOH / NH_3 ac. al 10%(100 ml). La mezcla de reacción se filtró a través de hyflo, se lavó con MeOH y se evaporó bajo presión reducida. El producto crudo se disolvió en EA (100 ml) y se adicionó heptano 80 ml). La solución se evaporó parcialmente hasta un volumen de aproximadamente 80 ml. El sólido precipitado se filtró para producir el compuesto del título. HPLC/MS (Método F): $Rt_F = 0.82$ min, $[M+H]^+ = 252.3$.

c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(fenilamino)oxazol-4-carboxamida

A una solución de ácido 2-(fenilamino)oxazol-4-carboxílico (90 mg, 0.432 mmol), 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (130 mg, 0.518 mmol) y DIPEA (226 μ l, 1.296 mmol) en DCM (4 ml) se adicionó solución de anhídrido propilfosfónico (50% en EA, 390 μ l, 0.662 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se detuvo con H_2O y se extrajo dos veces con DCM. Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir una suspensión. Los sólidos filtraron y se lavaron con DCM/MeOH para producir el precursor Boc-prottegido del producto del título. Este se disolvió en HCl (4 N en dioxano, 820 μ l), y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. A la suspensión resultante se le añadió dietiléter (2 ml). La fase etérea se separó y los cristales restantes se secaron bajo presión reducida a 50 °C durante la noche para producir el producto del título. 1H -RMN (CD_3OD , 400 MHz): 7.94 (s, 1H), 7.62 (d, 2H), 7.32 (t, 2H), 7.02 (t, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.53 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.51 (s, 3H), HPLC/MS (Método G): $Rt_G = 1.38$ min, MS $[M+H]^+ = 338.3$.

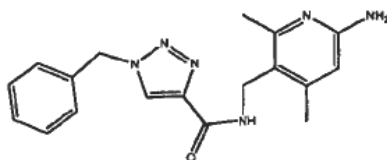
d) 2-(fenilamino)oxazol-4-carboxilato de etilo

- Una solución de 1-fenilurea (2.0 g, 14.69 mmol) y 3-bromo-2-oxopropanoato de etilo (2.16 ml, 14.69 mmol) en DMF (58 ml) se calentó a 60 °C durante 3 horas. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente y se detuvo con agua (300 ml)/solución de Na₂CO₃ (50 ml). El producto se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir el producto crudo. La purificación por cromatografía instantánea (62 g de sílica gel, gradiente: ciclohexano/EA (80 ml/min) desde 95/5 (5 min) a 80/20 (25 min)) produjo el compuesto del título. HPLC (Método U): Rt_U = 1.91 min, MS (Método D) [M+H]⁺ = 233.1.

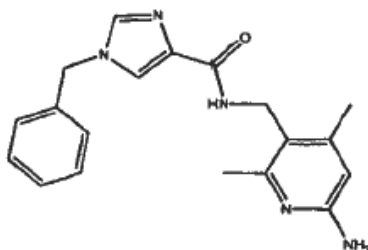
e) ácido 2-(Fenilamino)oxazol-4-carboxílico

- 10 Una mezcla de 2-(fenilamino)oxazol-4-carboxilato de etilo (1.64 g, 6.94 mmol) e hidróxido de litio (332 mg, 13.88 mmol) en THF (23 ml)/agua (11.5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 2 N y se extrajo con EA (2 x). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo presión reducida para producir el producto del título. HPLC/MS (Método G): Rt_G = 1.41 min, MS (Método D) [M+H]⁺ = 204.9.

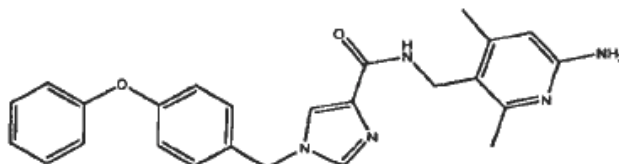
- 15 **Ejemplo 21:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 4, Etapa c) a partir de ácido 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (Tetrahedron Letters, 2010, 51(28), 3691). HPLC/MS (Método A) Rt = 0.807 min; [M+H]⁺ = 337.0.

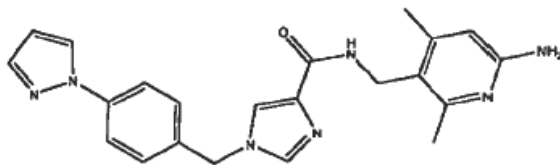
Ejemplo 22: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-imidazol-4-carboxamida

- 20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6. HPLC (Método B) Rt = 0.460 min; MS [M+H]⁺ = 336.4.

Ejemplo 23: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-carboxamida

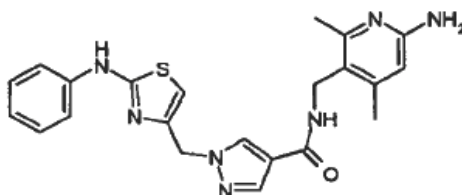
- 25 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6. HPLC (Método A) Rt = 1.306 min; MS [M+H]⁺ = 428.0.

Ejemplo 24: 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 6. HPLC (Método A) Rt = 0.933 min; MS [M+H]⁺ = 402.1.

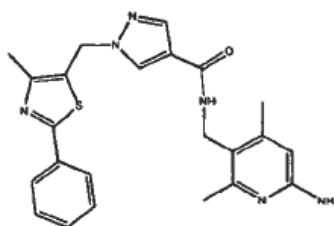
Ejemplo 25: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(fenilamino)tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol- 4-carboxamida



5

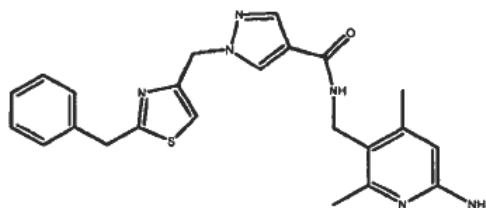
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) Rt = 1.099 min; MS [M+H]⁺ = 434.0.

Ejemplo 26: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-pirazol- 4-carboxamida



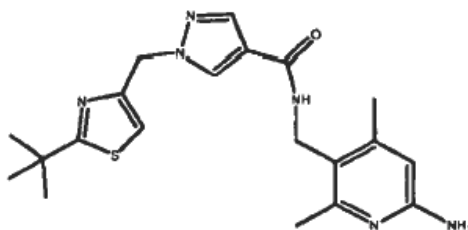
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) Rt = 1.173 min; MS [M+H]⁺ = 433.0.

Ejemplo 27: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-beciltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



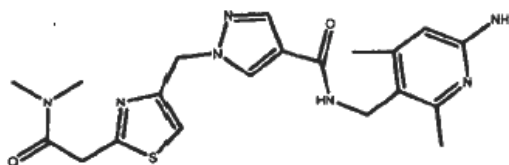
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) Rt = 1.137 min; MS [M+H]⁺ = 433.0.

Ejemplo 28: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-tert-butiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) $R_t = 1.101$ min; MS $[M+H]^+ = 399.1$.

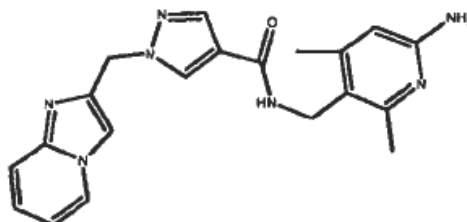
5 **Ejemplo 29:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)tiazol-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método C) $R_t = 2.338$ min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 428.3$.

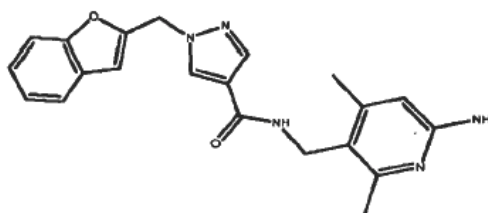
Ejemplo 30: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida

10



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método C) $R_t = 0.646$ min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 376.3$.

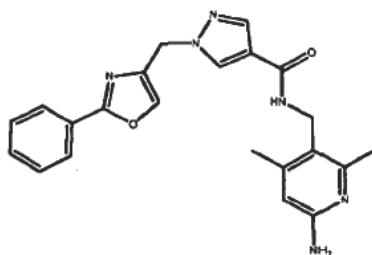
Ejemplo 31: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



15

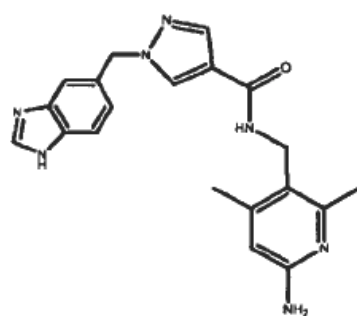
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9. HPLC (Método A) $R_t = 1.107$ min; MS $[M+H]^+ = 376.0$.

Ejemplo 32: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) $R_t = 1.041$ min; MS $[M+H]^+ = 403.0$.

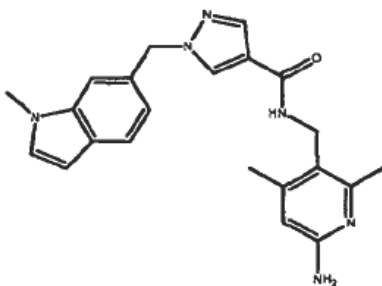
Ejemplo 33: 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida



5

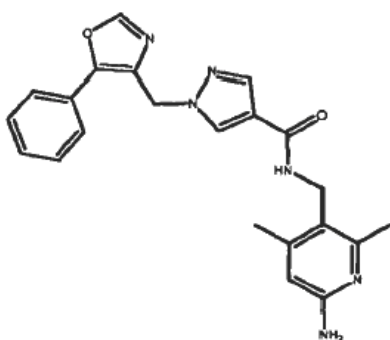
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método A) $R_t = 0.108$ min; MS $[M+H]^+ = 376.0$.

Ejemplo 34: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-indol-6-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida



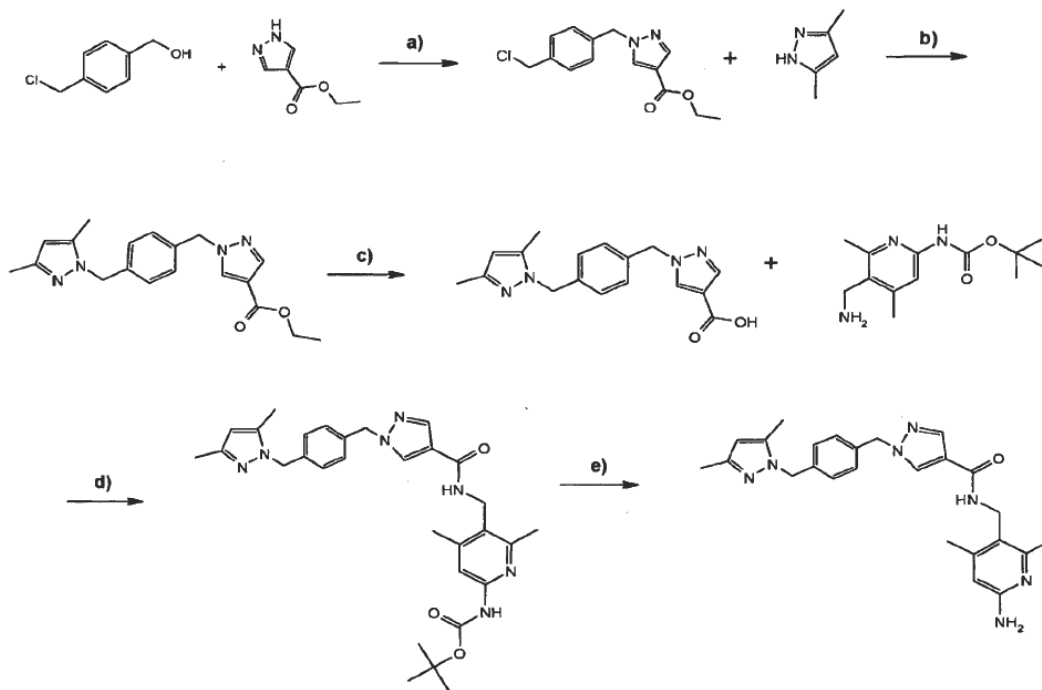
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método A) $R_t = 0.103$ min; MS $[M+H]^+ = 389.0$.

Ejemplo 35: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((5-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método A) Rt = 1.062 min; MS [M+H]⁺ = 403.0.

Ejemplo 36: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

a) etil éster del ácido 1-(4-Clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, etapa c. (Método A) Rt = 1.902 min; MS [M+H]⁺ = 279.0.

b) etil éster del ácido 1-[4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 147, etapa f. (Método A) Rt = 1.741 min; MS [M+H]⁺ = 339.1.

c) ácido 1-[4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 16, etapa c. (Método A) Rt = 1.341 min; MS [M+H]⁺ = 311.0.

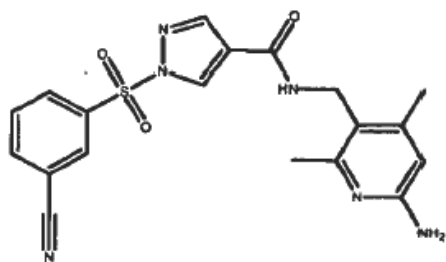
15 d) tert-butil éster del ácido {5-[[1-(4-(3,5-Dimetil-pirazol-1-ilmetil)-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino]-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il}-carbámico

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 16, etapa d. (Método A) Rt = 1.511 min; MS [M+H]⁺ = 544.2.

e) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

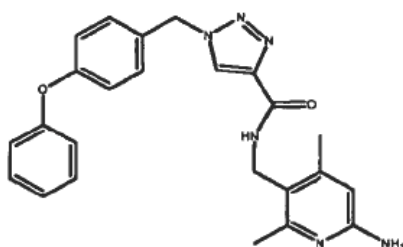
20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 16, etapa e. HPLC (Método A) Rt = 1.001 min; MS [M+H]⁺ = 444.1.

Ejemplo 37: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianofenilsulfonyl)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método B) $R_t = 0.520$ min; MS $[M+H]^+ = 411.4$.

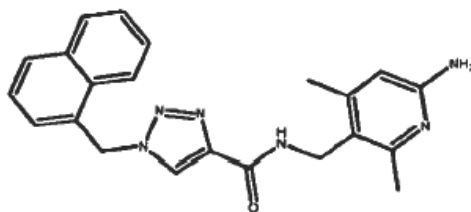
Ejemplo 38: *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5

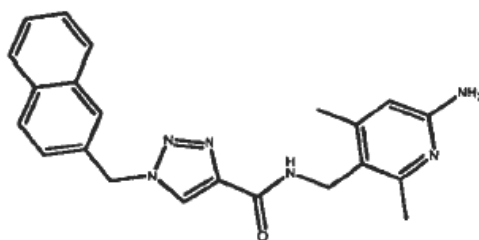
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método A) $R_t = 1.327$ min; MS $[M+H]^+ = 429.1$.

Ejemplo 39: *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



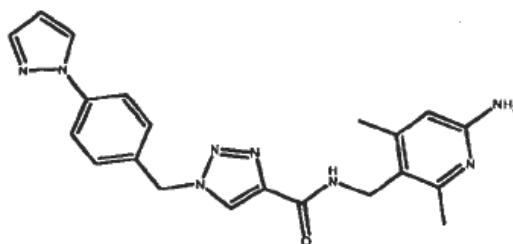
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método A) $R_t = 1.163$ min; MS $[M+H]^+ = 387.1$.

Ejemplo 40: *N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



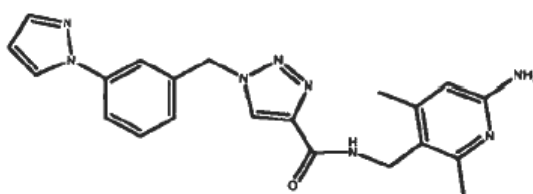
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método A) $R_t = 1.190$ min; MS $[M+H]^+ = 387.1$.

Ejemplo 41: 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método A) $R_t = 0.977$ min; MS $[M+H]^+ = 403.0$.

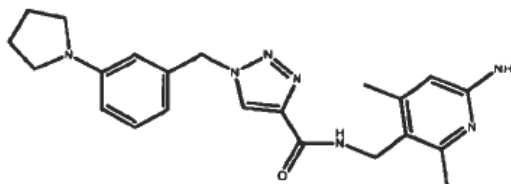
Ejemplo 42: 1-(3-(1H-pirazol-1-yl)benzyl)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5

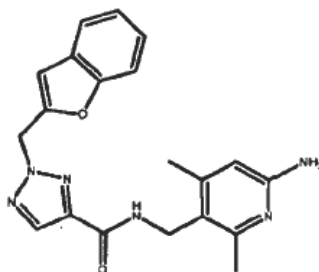
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método A) $R_t = 1.003$ min; MS $[M+H]^+ = 403.0$.

Ejemplo 43: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)benzyl)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



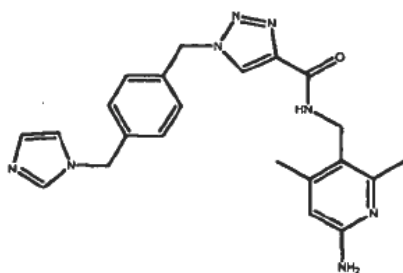
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método E) $R_t = 3.450$ min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 406.2$.

Ejemplo 44: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(benzofuran-2-ilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



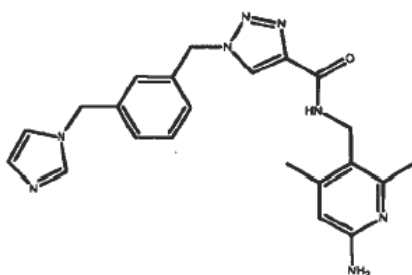
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método A) $R_t = 1.156$ min; MS $[M+H]^+ = 377.0$.

Ejemplo 45: 1-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)benzyl)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



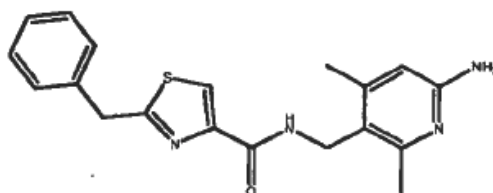
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método C) $R_t = 2.337$ min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 417.0$.

5 **Ejemplo 46:** 1-(3-((1H-imidazol-1-yl)methyl)benzyl)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



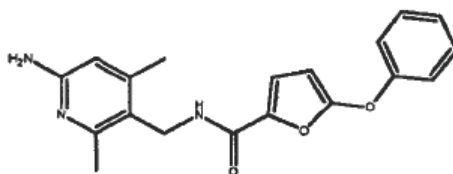
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 10. HPLC (Método C) $R_t = 2.369$ min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 417.1$.

Ejemplo 47: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciltiazol-4-carboxamida



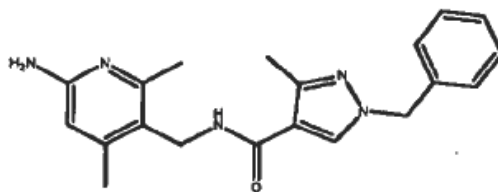
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método A) $R_t = 1.142$ min; MS $[M+H]^+ = 353.0$.

Ejemplo 48: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-fenoxifuran-2-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método S) $R_t = 1.64$ min; MS $[M+H]^+ = 338.6$.

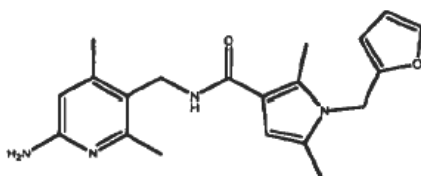
Ejemplo 49: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método S) Rt = 1.53 min; MS $[M+H]^+$ = 350.6.

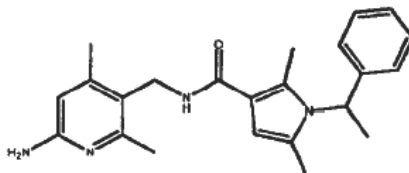
Ejemplo 50: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida

5



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) Rt = 0.94min; MS $[M+H]^+$ = 353.8.

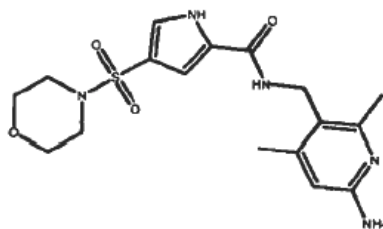
Ejemplo 51: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-pirrol-3-carboxamida



10

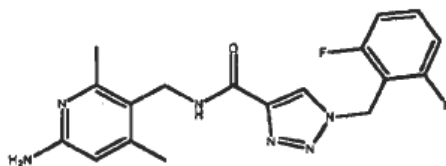
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método S) Rt = 1.74 min; MS $[M+H]^+$ = 377.5.

Ejemplo 52: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-(morfolinosulfonil)-1H-pirrol-2-carboxamida



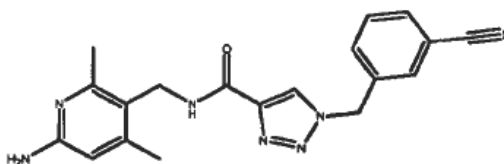
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) Rt = 0.60 min; MS $[M+H]^+$ = 394.7.

Ejemplo 53: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) Rt = 0.81 min; MS $[M+H]^+$ = 373.7.

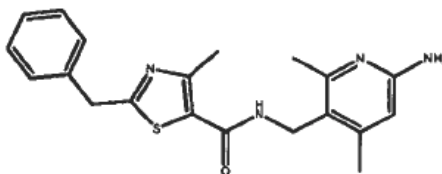
Ejemplo 54: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5

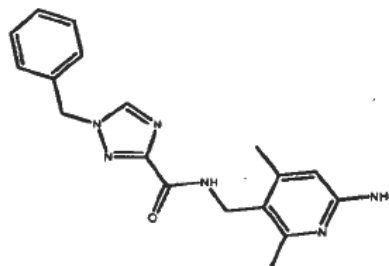
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) Rt = 0.75 min; MS $[M+H]^+$ = 362.7.

Ejemplo 55: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida



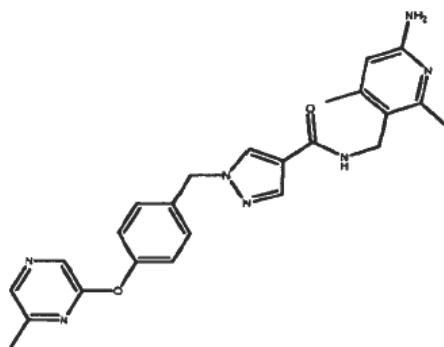
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método S) Rt = 1.61 min; MS $[M+H]^+$ = 367.7.

Ejemplo 56: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



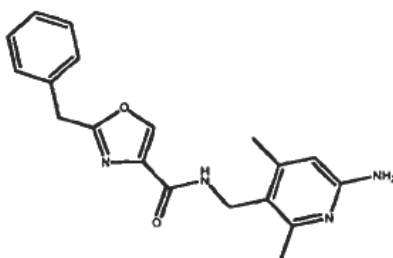
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.19 min; MS $[M+H]^+$ = 337.2.

Ejemplo 57: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(6-metilpirazin-2-iloxilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) $R_t = 1.409\text{min}$; MS $[M+H]^+ = 444.5$.

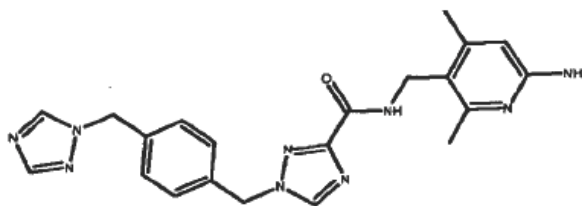
Ejemplo 58 : N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciloxazol-4-carboxamida



5

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 8. HPLC (Método G) $R_t = 1.40\text{ min}$; MS $[M+H]^+ = 337.3$.

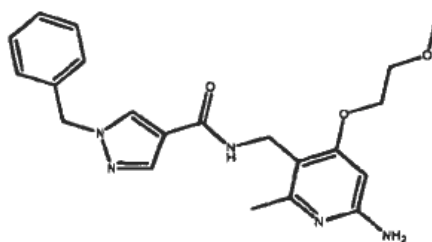
Ejemplo 59: 1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



10

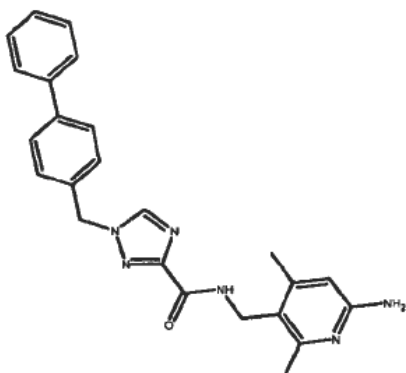
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método J) $R_t = 2.61\text{ min}$; MS $[M+H]^+ = 418.5$.

Ejemplo 60: N-((6-amino-4-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



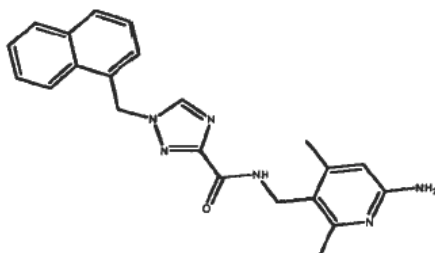
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 15. HPLC (Método G) Rt = 1.37min; MS [M+H]⁺ = 396.3.

Ejemplo 61: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



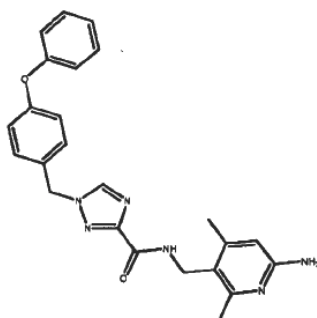
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.62 min; MS [M+H]⁺ = 413.5.

Ejemplo 62: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



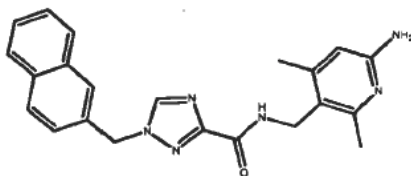
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.47 min; MS [M+H]⁺ = 387.4.

Ejemplo 63: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



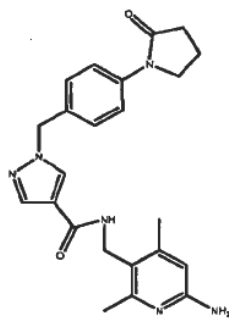
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.63 min; MS [M+H]⁺ = 429.4.

15 **Ejemplo 64:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) $R_t = 1.50$ min; MS $[M+H]^+ = 387.4$.

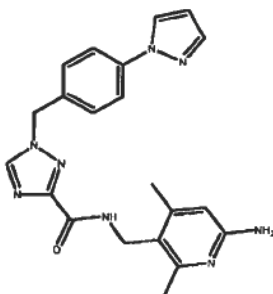
Ejemplo 65: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

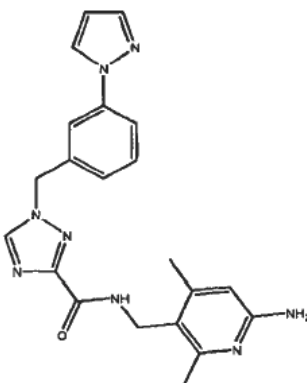
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método H) $R_t = 2.53$ min; MS $[M+H]^+ = 419$.

Ejemplo 66: 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



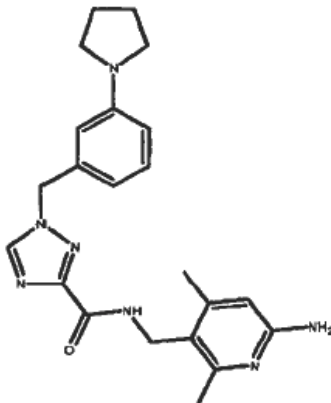
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) $R_t = 1.31$ min; MS $[M+H]^+ = 403.4$.

Ejemplo 67: 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



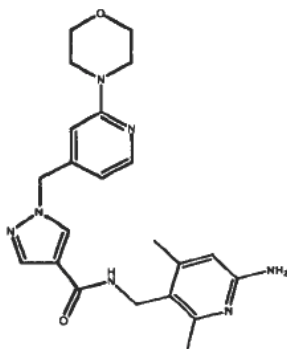
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.31 min; MS [M+H]⁺ = 403.4.

Ejemplo 68: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



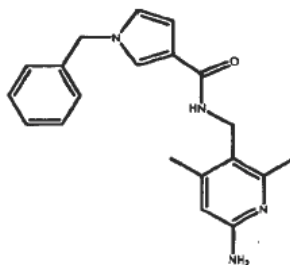
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método G) Rt = 1.22 min; MS [M+H]⁺ = 406.5.

Ejemplo 69: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-morfolinopiridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



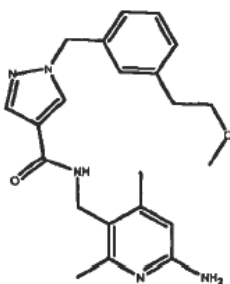
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método H) Rt = 2.26 min; MS [M+H]⁺ = 422.

Ejemplo 70: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirrol-3-carboxamida



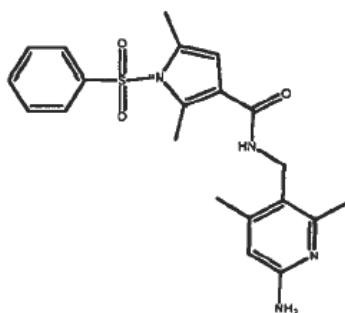
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.44 min; MS [M+H]⁺ = 335.3.

15 **Ejemplo 71:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(2-metoxietil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método H) $R_t = 2.75$ min; MS $[M+H]^+ = 394$.

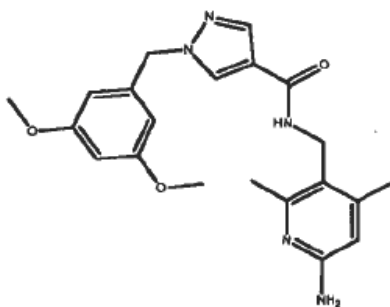
Ejemplo 72: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



5

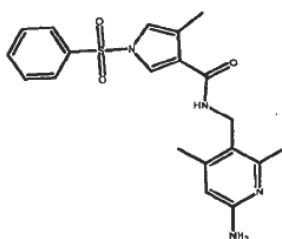
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método G) $R_t = 1.61$ min; MS $[M+H]^+ = 413.0$.

Ejemplo 73: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



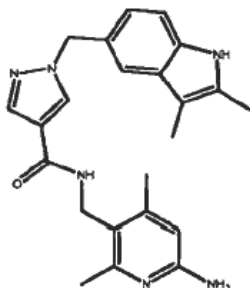
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método H) $R_t = 2.78$ min; MS $[M+H]^+ = 396$.

Ejemplo 74: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



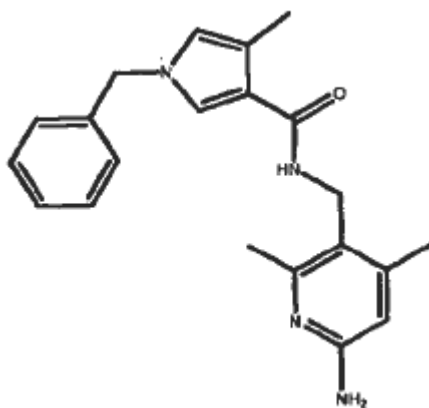
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método G) Rt = 1.62 min; MS [M+H]⁺ = 399.0.

Ejemplo 75: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



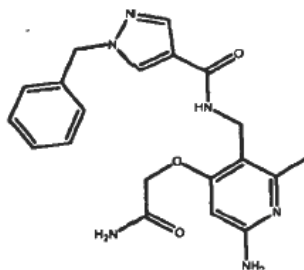
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método B) Rt = 0.57 min; MS [M+H]⁺ = 403.

Ejemplo 76: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



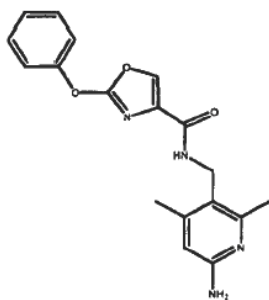
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método H) Rt = 3.03 min; MS [M+H]⁺ = 349.

Ejemplo 77: N-((6-amino-4-(2-amino-2-oxoetoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



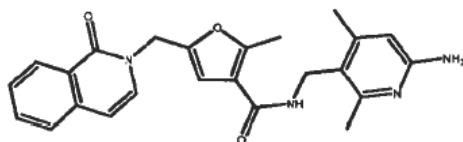
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 19. HPLC (Método H) Rt = 2.60 min; MS [M+H]⁺ = 395.2.

15 **Ejemplo 78:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-fenoxioxazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 20. HPLC (Método B) $R_{tB} = 0.49$ min; MS $[M+H]^+ = 339.3$.

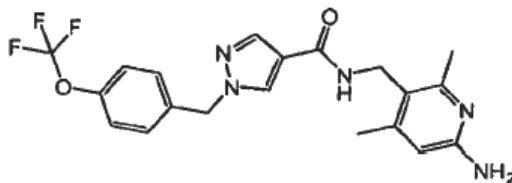
Ejemplo 79: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan- 3-carboxamida



5

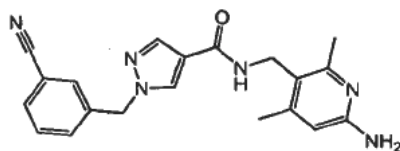
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1. HPLC (Método L) $R_t = 1.56$ min; MS $[M+H]^+ = 417.4$.

Ejemplo 80: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(trifluorometoxi)benzil)-1H-pirazol-4-carboxamida



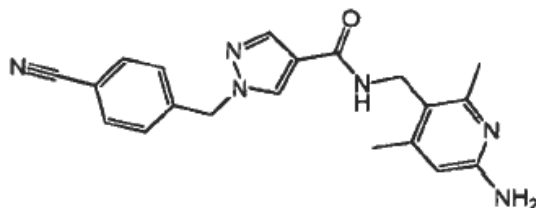
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) $R_t = 0.96$ min; MS $[M+H]^+ = 420.3$.

Ejemplo 81: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



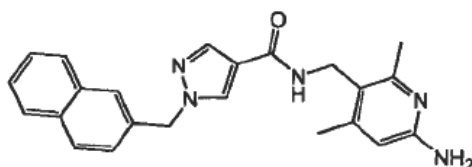
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) $R_t = 0.62$ min; MS $[M+H]^+ = 361.2$.

Ejemplo 82: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) $R_t = 0.62$ min; MS $[M+H]^+ = 361.2$.

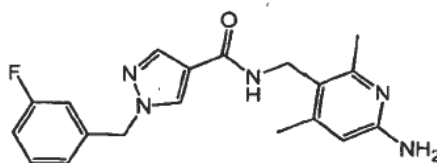
Ejemplo 83: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

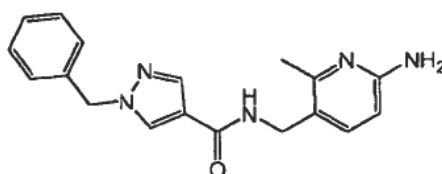
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) $R_t = 0.90$ min; MS $[M+H]^+ = 386.4$.

Ejemplo 84: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



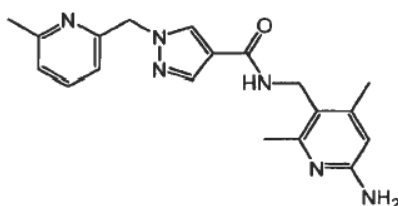
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) $R_t = 0.73$ min; MS $[M+H]^+ = 354.4$.

Ejemplo 85: N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



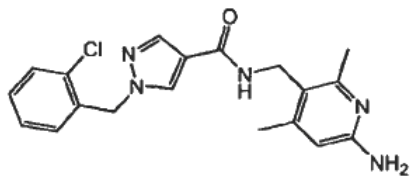
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método M) $R_t = 1.36$ min; MS $[M+H]^+ = 322.3$.

Ejemplo 86: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



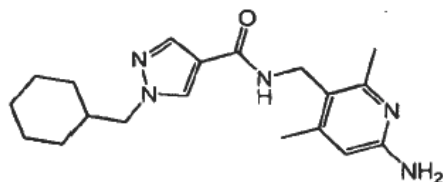
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 18. HPLC (Método M) Rt = 1.19 min; MS [M+H]⁺ = 351.3.

Ejemplo 87: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



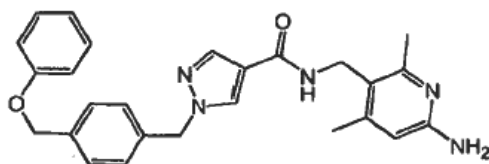
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 4.89 min; MS [M+H]⁺ = 370.5.

Ejemplo 88: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



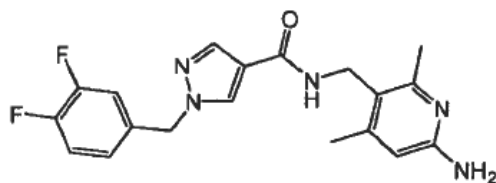
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 4.89 min; MS [M+H]⁺ = 342.6.

Ejemplo 89: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(fenoximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



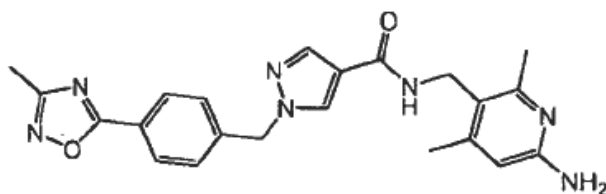
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 5.63 min; MS [M+H]⁺ = 442.6.

15 **Ejemplo 90:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



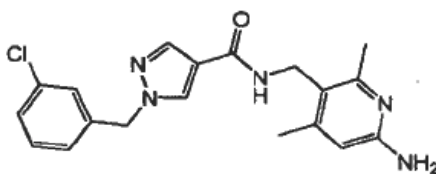
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 4.71 min; MS [M+H]⁺ = 372.5.

20 **Ejemplo 91:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) $R_t = 4.58$ min; MS $[M+H]^+ = 418.5$.

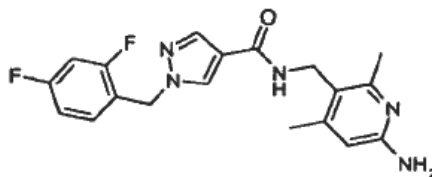
Ejemplo 92: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

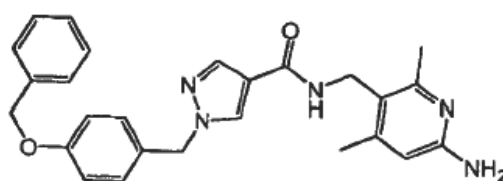
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) $R_t = 4.89$ min; MS $[M+H]^+ = 370.5$.

Ejemplo 93: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) $R_t = 4.66$ min; MS $[M+H]^+ = 372.5$.

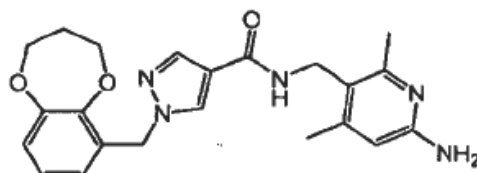
Ejemplo 94: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



15

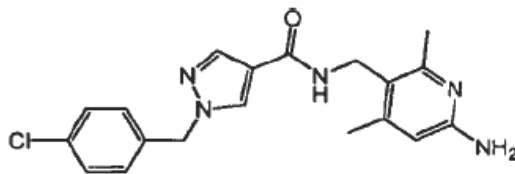
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) $R_t = 5.64$ min; MS $[M+H]^+ = 442.6$.

Ejemplo 95: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



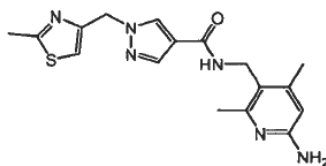
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 4.49 min; MS [M+H]⁺ = 408.6.

Ejemplo 96: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



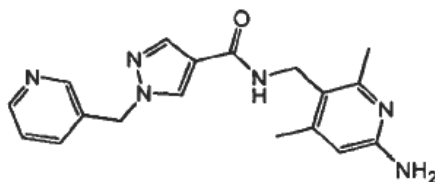
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método Q) Rt = 4.89 min; MS [M+H]⁺ = 370.5.

Ejemplo 97: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



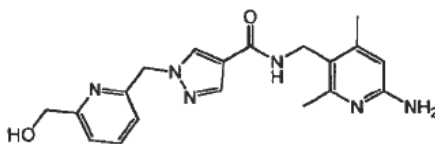
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método K) Rt = 0.60 min; MS [M+H]⁺ = 357.3.

Ejemplo 98: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



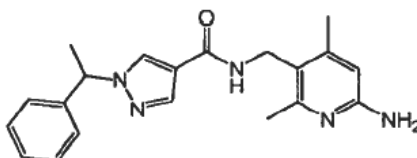
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 18. HPLC (Método Q) Rt = 2.85 min; MS [M+H]⁺ = 337.5.

15 **Ejemplo 99:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-1H-Pirazol-4-carboxamida



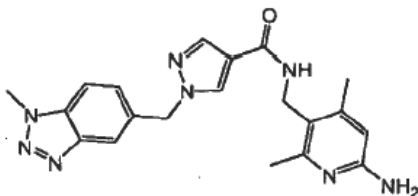
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método N) Rt = 1.25 min; MS [M+H]⁺ = 367.6.

Ejemplo 100: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método N) Rt = 0.91 min; MS [M+H]⁺ = 350.3.

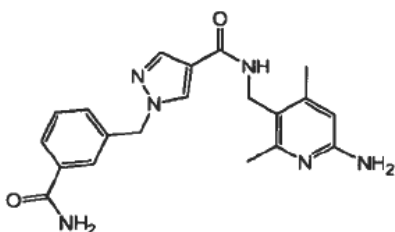
Ejemplo 101: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

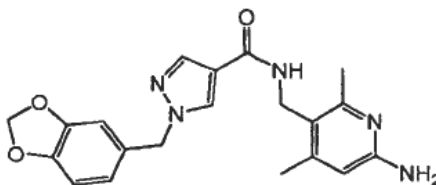
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método P) Rt = 1.95 min; MS [M+H]⁺ = 391.4.

Ejemplo 102: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-carbamoilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



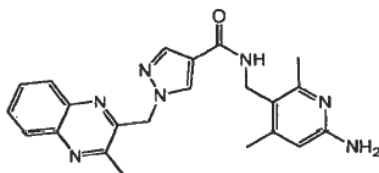
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método P) Rt = 1.58 min; MS [M+H]⁺ = 379.6.

Ejemplo 103: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



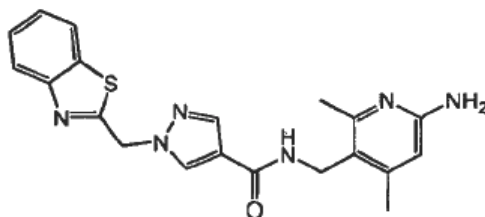
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método O) Rt = 0.85 min; MS [M+H]⁺ = 380.7.

Ejemplo 104: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-metilquinoxalin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



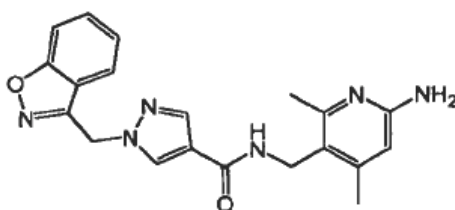
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método O) Rt = 0.82 min; MS [M+H]⁺ = 402.7.

20 **Ejemplo 105:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método M) $R_t = 1.45$ min; MS $[M+H]^+ = 393.2$.

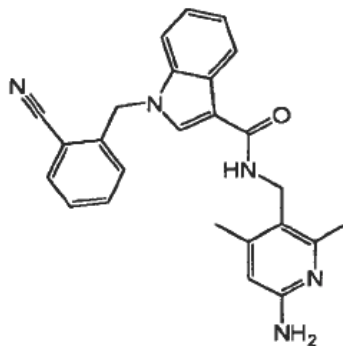
Ejemplo 106: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

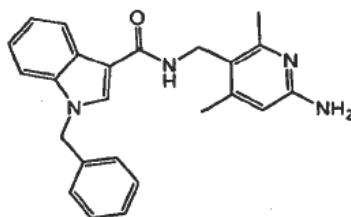
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método M) $R_t = 1.45$ min; MS $[M+H]^+ = 377.2$.

Ejemplo 107: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-cianobencil)-1H-indol-3-carboxamida



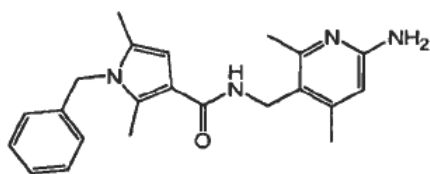
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) $R_t = 1.00$ min; MS $[M+H]^+ = 410.5$.

Ejemplo 108: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-indol-3-carboxamida



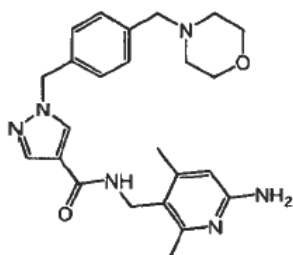
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) $R_t = 1.05$ min; MS $[M+H]^+ = 385.5$.

Ejemplo 109: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) Rt = 1.00 min; MS $[M+H]^+$ = 363.6.

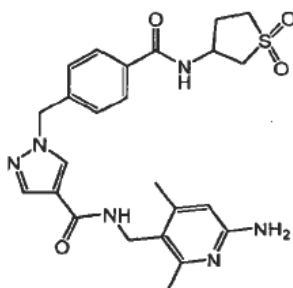
Ejemplo 110: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il-metil)-1-(4-(morfolinometil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9. HPLC (Método J) Rt = 0.796 min; MS $[M+H]^+$ = 435.5.

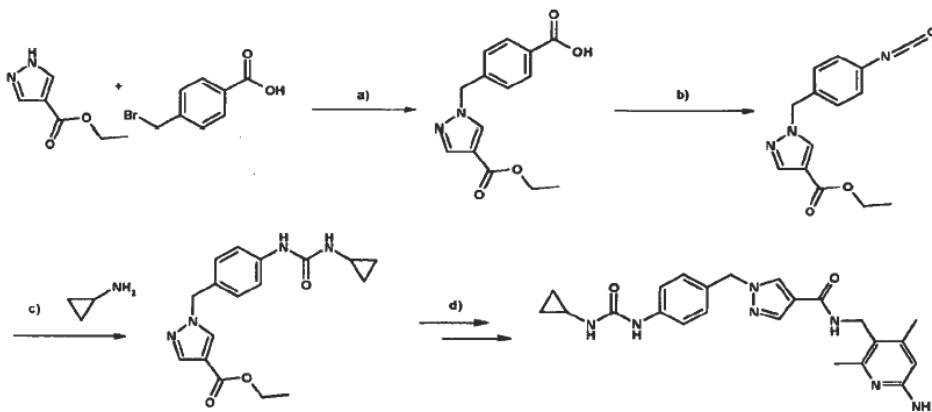
Ejemplo 111: (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(1,1-Dioxo-tetrahidro-1lambda*6*-tiofen-3-ilcarbamoil)-encil]-1H-pirazol-4-carboxílico



10

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) Rt = 2.655 min; MS (Método F) $[M+H]^+$ = 497.4.

Ejemplo 112: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-ciclopropilureido)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) etil éster del ácido 1-(4-Carboxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

5 A una solución de pirazol-4-carboxiato de etilo (500 mg, 3.57 mmol) y ácido bromo-para-toluic (767 mg, 3.57 mmol) en acetona (10 ml) se agregó carbonato de potasio (2.465 g, 17.84 mmol). La suspensión se agitó a 50 °C durante la noche. Se agregó agua a la reacción, y la fase acuosa se lavó con acetato de etilo. El pH de la fase acuosa se acidificó con ácido clorhídrico 1 M, y el producto se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (método G) Rt= 1.642 min; UPLC (método F) Rt = 0.69min, [M+H]⁺275.3 [M-H]⁻ 273.3.

b) etil éster del ácido 1-(4-Isocianato-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

10 A una solución de etil éster del ácido 1-(4-carboxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (200 mg, 0.729 mmol) en THF (3 ml) se agregó trietilamina (0.132 ml, 0.948 mmol). La mezcla se agitó a 23 °C bajo atmósfera de N₂. Luego, se añadió DPPA (0.228 ml, 0.948 mmol) y la mezcla de reacción se agitó 2 h a 23 °C bajo atmósfera de N₂. El solvente se evaporó, y el aceite residual se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 50/50). Las fracciones se combinaron y se evaporaron para producir intermediario de azida de acilo puro. HPLC (método G) Rt = 2.092 min; UPLC (método F) Rt = 0.99 min, MS [M+H]⁺ 300.3.

15 Se disolvió azida de acilo en tolueno (9,00 ml) y se calentó durante 1 h a reflujo (baño de aceite a 120 °) bajo atmósfera de N₂. El tolueno se evaporó para producir el compuesto del título como un sólido amarillo pálido.

UPLC (método F) Rt = 0.53 min, MS [M+H]⁺ 246.3 (amina correspondiente, isocianato inestable bajo condiciones de análisis de HPLC)

c) etil éster del ácido 1-[4-(3-Ciclopropil-ureido)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico

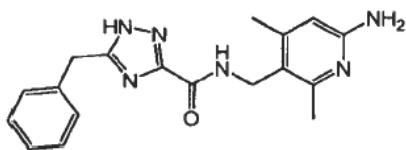
20 A una solución de etil éster del ácido 1-(4-isocianato-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (99 mg, 0.365 mmol) en THF (2 ml) se añadió ciclopropilamina (41.7 mg, 0.730 mmol). La solución resultante se agitó durante 30 min a 23 °C. El solvente se evaporó, y el sólido blanco residual se trituró en dietil éter, se filtró, se lavó con dietil éter y etanol, y se secó bajo vacío para producir el compuesto del título.

HPLC (método G) Rt = 1.683 min; UPLC (método BF Rt = 0.73 min, MS [M+H]⁺ 329.4.

25 d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-ciclopropilureido)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida

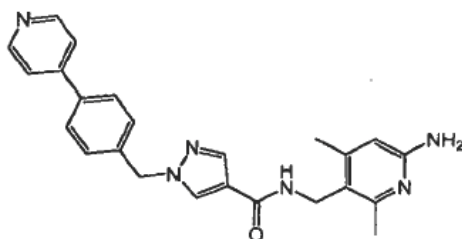
30 El compuesto del título se prepare a partir de etil éster del ácido 1-[4-(3-ciclopropil-ureido)-bencil]-1H-pirazol-4-carboxílico de una manera análoga de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 13. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): 0.38 (dt, 2H), 0.61 (dt, 2H), 1.14 (d, 1H), 2.14 (s, 3H), 2.27 (s, 3H), 4.25 (d, 2H), 5.19 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.10 (s, 1 H), 6.39 (s, 1 H), 7.14 (d, 2H), 7.36 (d, 2H), 7.85 (s, 1H), 7.88 (t, 1 H), 8.19 (s, 1H), 8.35 (s, 1H). HPLC (método G) Rt = 1.202 min; UPLC (método F) Rt = 0.42 min, MS [M+H]⁺ 434.5.

Ejemplo 113: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



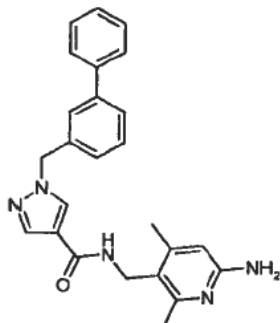
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 2. HPLC (Método G) Rt = 1.186 min; MS (Método F) [M+H]⁺ = 337.4.

35 **Ejemplo 114:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(piridin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



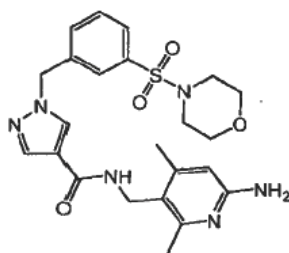
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9. HPLC (Método I) $R_t = 0.28$ min; MS $[M+H]^+ = 413.4$.

Ejemplo 115: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



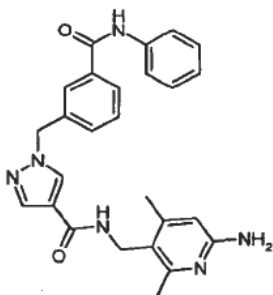
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) $R_t = 3.408$ min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 412.4$.

Ejemplo 116: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(morfolinosulfonyl)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



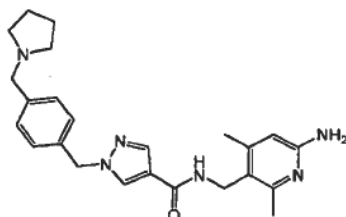
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) $R_t = 3.040$ min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 485.4$.

10 **Ejemplo 117:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(fenilcarbamoil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



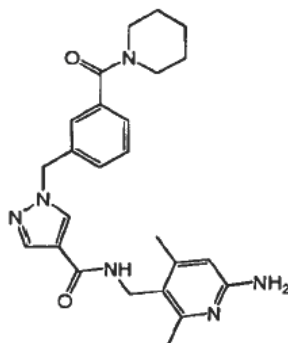
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) $R_t = 3.189$ min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 455.5$.

Ejemplo 118: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



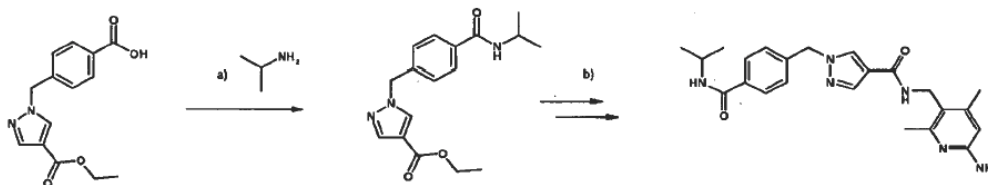
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) - f). HPLC (Método J) Rt = 2.509 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 419.5$.

Ejemplo 119: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(piperidin-1-carbonil)encil)-1H-pirazol-4- carboxamida



5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) Rt = 3.007 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 447.5$.

Ejemplo 120: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(isopropilcarbamoil)encil)-1H-pirazol-4- carboxamida:



Se preparó etil éster del ácido 1-(4-Carboxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico como se describe en el Ejemplo 112.

10 a) etil éster del ácido 1-(4-Isopropilcarbamoil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico

A una solución de etil éster del ácido 1-(4-carboxi-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico (50 mg, 0.153 mmol) en DCM (1 ml) se adicionaron DIPEA (40.1 μ l, 0.230 mmol), HBTU (63.9 mg, 0.168 mmol) e isopropilamina (13 μ l, 0.153 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana a 23 °C. El solvente se evaporó, y el aceite residual se disolvió en acetato de etilo y se lavó con ácido clorhídrico 1 M, solución de bicarbonato de sodio saturado y salmuera. La capa orgánica se secó (sulfato de sodio), se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (método G) Rt = 1.761 min; UPLC (método F) Rt = 0.79 min, MS $[M+H]^+ 316.3$.

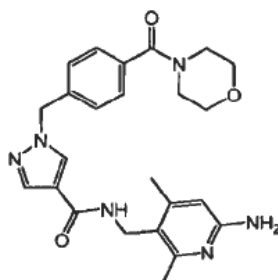
15

b) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(isopropilcarbamoil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó a partir de etil éster del ácido 1-(4-isopropilcarbamoil-bencil)-1H-pirazol-4-carboxílico de una manera análoga de acuerdo con la síntesis del Ejemplo 13. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO- d_6 , 400 MHz): 1.15 (d, 6H), 2.15 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 4.07 (m, 1H), 4.27 (d, 2H), 5.37 (s, 2H), 5.63 (s, 2H), 6.11 (s, 1 H), 7.30 (d, 2H), 7.80 (d, 2H), 7.90 (br s, 2H), 8.17 (d, 1H), 8.27 (s, 1H). HPLC (método G) Rt=1.283 min; UPLC (método F) Rt = 0.44 min, MS $[M+H]^+ 421.5$.

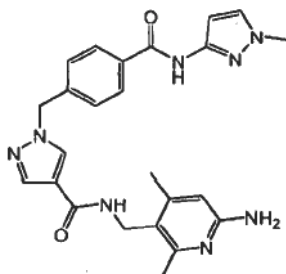
20

Ejemplo 121: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolin-4-carbonil)encil)-1H-pirazol-4- carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) Rt = 2.809 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 449.5$.

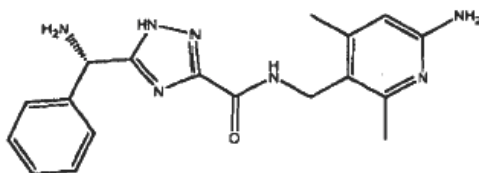
Ejemplo 122: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoi)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5

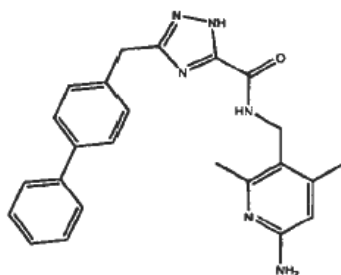
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) Rt = 2.818 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 459.5$.

Ejemplo 123: (S)-5-(amino(fenil)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida



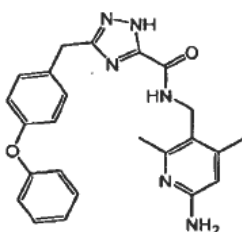
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 2. HPLC (Método J) Rt = 2.412 min; MS (Método D) $[M+H]^+ = 352.1$.

Ejemplo 124: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



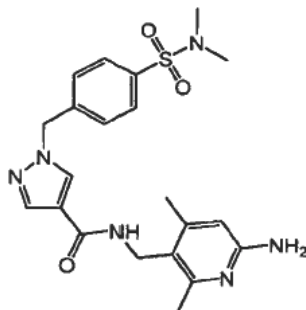
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 2. HPLC (Método J) Rt = 3.277 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 413.4$.

Ejemplo 125: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida



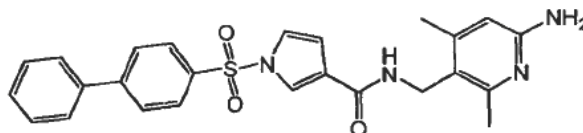
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 2. HPLC (Método J) Rt = 3.262 min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 429.4$.

Ejemplo 126: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)encil)-1H-pirazol-4- carboxamida



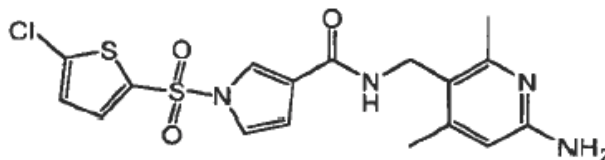
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método J) $R_t = 2.941$ min; MS (Método F) $[M+H]^+ = 443.4$.

Ejemplo 127: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



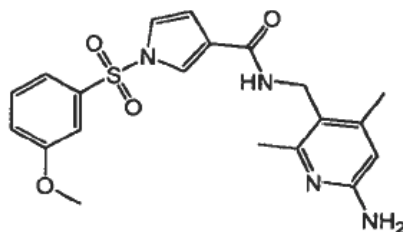
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.96$ min; MS $[M+H]^+ = 460.7$

Ejemplo 128: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.87$ min; MS $[M+H]^+ = 424.7$.

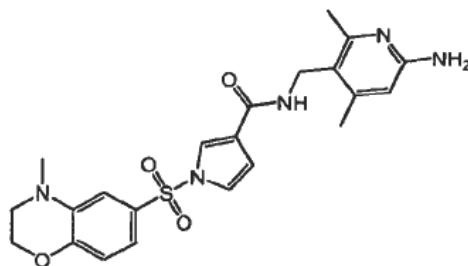
Ejemplo 129: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.84$ min; MS $[M+H]^+ = 414.8$.

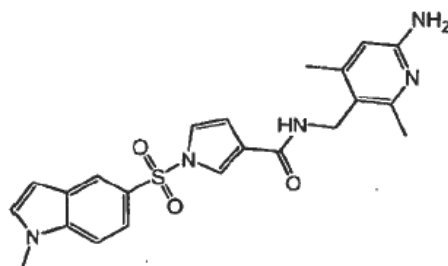
Ejemplo 130: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida

20



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.86$ min; MS $[M+H]^+ = 455.9$.

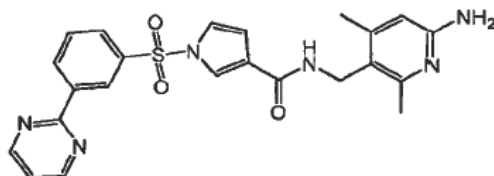
Ejemplo 131: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-metil-1H-indol-5-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



5

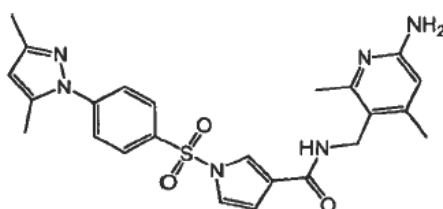
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.86$ min; MS $[M+H]^+ = 437.8$.

Ejemplo 132: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirimidin-2-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



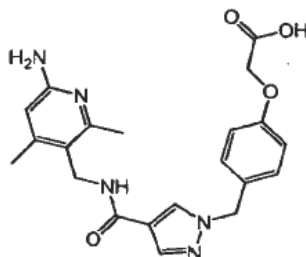
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.85$ min; MS $[M+H]^+ = 462.8$.

Ejemplo 133: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



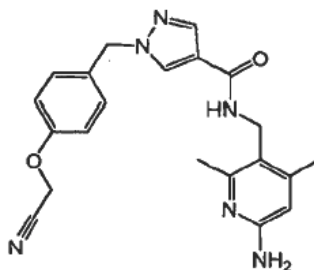
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 12. HPLC (Método T) $R_t = 0.87$ min; MS $[M+H]^+ = 478.8$.

Ejemplo 134: ácido 2-(4-((4-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metilcarbamoyl)-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)acético



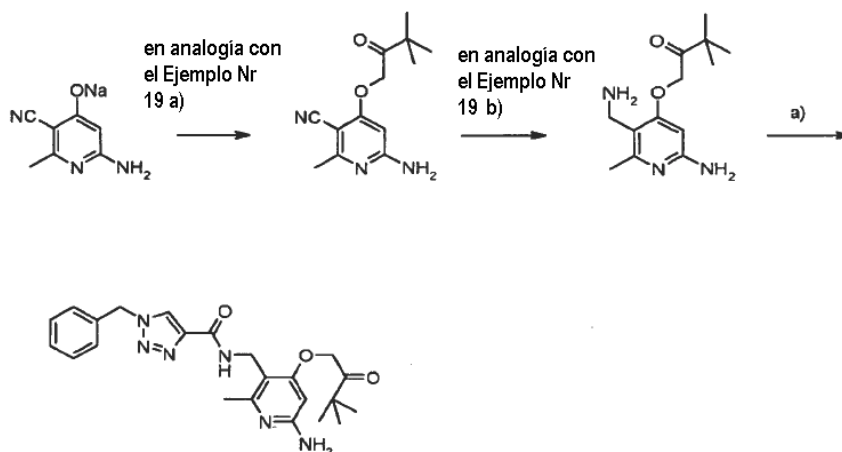
5 Hidrólisis del ejemplo 135: A N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(cianometoxi)bencil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida (15 mg, 0.038 mmol) se agregó K_2CO_3 (15.93 mg, 0.115 mmol) en THF/ H_2O (0.3 ml). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 17 min, luego a 90 °C durante 1 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (2 mL) que contenía unas gotas de HCl (4M). La purificación por LC-MS preparativa (Flujo 50 mL/min Waters Sunfire C18-ODB 30x150 mm, 5 μ m, 8% a 100% de acetonitrilo/agua + 0.1% de ácido trifluoroacético, en 14 min.) produjo el producto del título después de liofilización. HPLC (Método I) R_t = 0.70 min; MS $[M+H]^+$ = 410.5.

Ejemplo 135: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(cianometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



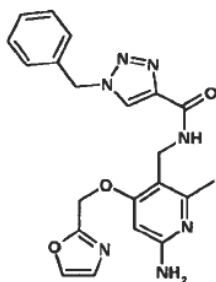
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1, Etapa d). HPLC (Método R) R_t = 0.82 min; MS $[M+H]^+$ = 391.6.

Ejemplo 136: N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1.2.3-triazol-4-carboxamida



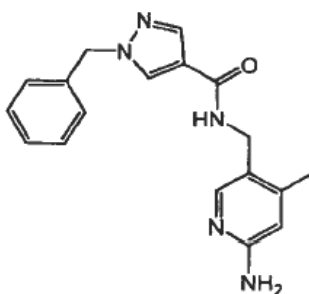
15 Etapa a): Una suspensión de ácido 1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico (259 mg, 1.147mmol) en $SOCl_2$ (1.522 ml, 20.85 mmol) se agitó a 40 °C durante 1 hora, y subsecuentemente se evaporó bajo presión reducida. El residuo restante se disolvió en DMF (2 ml). Después de la adición de 1-(6-amino-3-(aminometil)-2-metilpiridin-4-iloxi)-3,3-dimetilbutan- 2-ona (300mg, 1.042 mmol, Sal de HCl: obtenida en analogía con el ejemplo 19 etapas a) y b)) y DIPEA (1.092 ml, 6.25 mmol) la mezcla de reacción se agitó durante 12 horas a temperatura ambiente. La purificación por HPLC preparativa (Nucleosilo C18, 250x40 mm 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA , flujo 40 mm/min) generó el compuesto del título después de la liofilización. HPLC (Método H) R_t = 3.12 min; MS $[M+H]^+$ = 437.3.

Ejemplo 137: N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1.2.3-triazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 136. HPLC (Método H) $R_t = 2.64$ min; MS $[M+H]^+ = 420.0$.

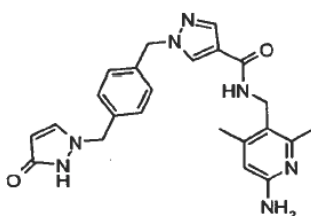
Ejemplo 138: N-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



5

El compuesto del título se preparó a partir de la 5-(aminometil)-4-metilpiridin-2-amina conocida en analogía con la etapa sintética fina del ejemplo 14. LCMS $R_{t_c} = 1.22$ min, MS $[M+H]^+ = 322.4$.

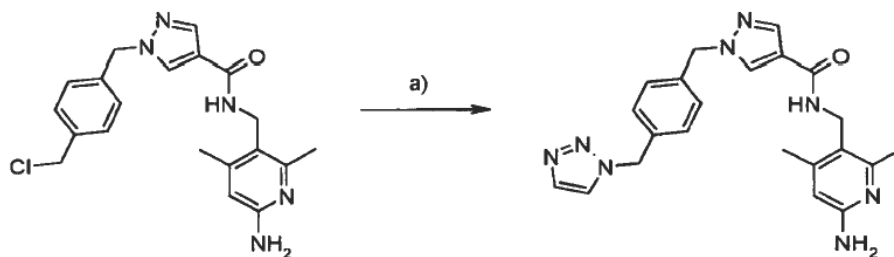
Ejemplo 139: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil) bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 17. LCMS (Método A) $R_{t_A} = 0.933$; $[M+H]^+ = 432.1$.

Ejemplo 140: 1-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

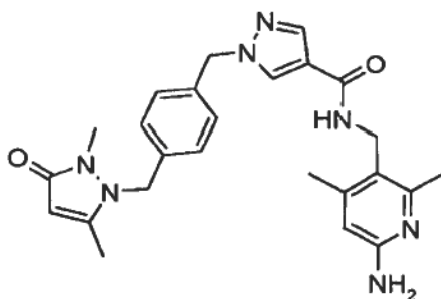


15 Una suspensión de tert-butil éster del ácido [5-([1-(4-Clorometil-bencil)-1H-pirazol-4-carbonilo]-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico (100 mg, 0.207 mmol, preparada de acuerdo con etapa a) del ejemplo 17), azida de sodio (13.43 mg, 0.207 mmol), etiniltrimetilsilano (20.29 mg, 0.207 mmol), DIPEA (3.61 μ L, 0.021 mmol), sulfato de

cobre (3.30 mg, 0.021 mmol) y ascorbato de sodio (4.09 mg, 0.021 mmol) en 2.5 mL de DMSO y 0.5 mL de agua se agitó durante 3 horas a 60 °C. La mezcla se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua.

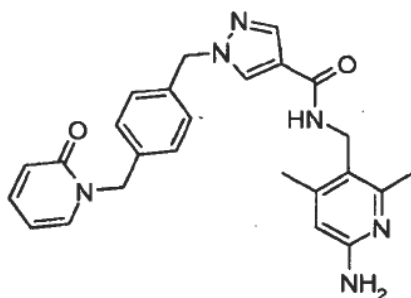
5 La solución orgánica se concentró bajo presión reducida. El residuo se disolvió en 5 mL de metanol y se agregaron 2 mL de HCl acuoso concentrado. Esta solución se agitó durante 2 horas a 60 °C. Los volátiles se evaporaron bajo presión reducida. El residuo se ajustó a pH básico con NaOH 1 N. La solución acuosa resultante se extrajo con acetato de etilo. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Macherey Nagel C18 100x10 mm, flujo 40 mL/min, ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95 durante 2 min, luego, ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95 - 100/0 durante de 15 min). Las fracciones que contenían el producto se reunieron, se secaron por congelación y se redisolviéron en metanol. Esta solución se filtró sobre columna de resina de MP PLHCO₃ purgada con metanol, la cual se lavó subsecuentemente dos veces con 5 mL de metanol. La solución metanólica se concentró bajo presión reducida. El residuo se recogió en ACN - agua y se secó por congelación para dar el compuesto del título. LCMS (Método A) Rt_A = 0.316; [M+H]⁺ = 417.1.

15 **Ejemplo 141:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



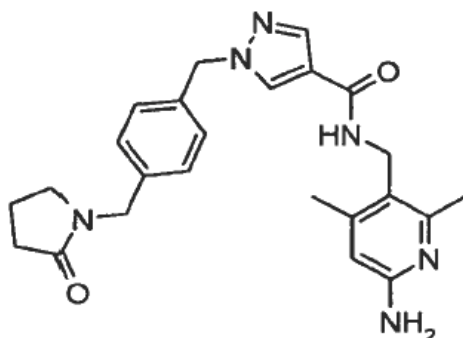
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 17. LCMS (Método A) Rt_A = 0.493; [M+H]⁺ = 460.1.

Ejemplo 142: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



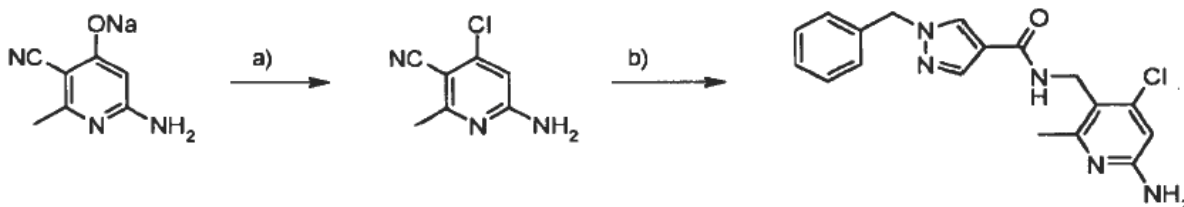
20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 17. ¹H RMN (DMSO-d₆, 400MHz) 8.24 (d, 1H, 0.5Hz), 7.88-7.90 (t, 1H, 4.7Hz), 7.87 (d, 1H, 0.5H), 7.75-7.77 (dd, 1 H, 6.6Hz, 2.2Hz), 7.39-7.44 (m, 1 H), 7.25-7.27 (d, 2H, 8.3Hz), 7.21-7.23 (d, 2H, 8.3Hz), 6.39-6.41 (d, 1H, 9.1 Hz), 6.21-6.25 (dt, 1H, 9.1Hz, 2.2Hz), 6.11 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.29 (s, 2H), 5.07 (s, 2H), 4.25-4.27 (d, 2H, 4.7Hz), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), HPLC (Método H) Rt = 2.53 min; MS [M+H]⁺ = 443.0.

25 **Ejemplo 143:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 17. LCMS (Método A) $R_{tA} = 0.822$; $[M+H]^+ = 433.1$.

Ejemplo 144: *N*-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxamida



5

a) 6-amino-4-cloro-2-metilnicotinonitrilo

Una suspensión de 6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-olato de sodio (690 mg, 4.03 mmol, preparada en analogía con la WO2001062233A2 y aislada como sal de sodio) en PCl_3 (3.50 ml, 40.3 mmol) y $POCl_3$ (0.94 ml, 10.1 mmol) se calentó a reflujo durante 12 h. Después de enfriar a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se vertió cuidadosamente sobre NaOH 2N (200 ml) y 50 g de hielo. La mezcla de reacción se extrajo con DCM (7x50 ml), y los extractos orgánicos combinados se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron. El producto crudo se usó sin purificación adicional. LCMS $R_{tM} = 1.45$ min, $[M+H]^+ = 168.1$.

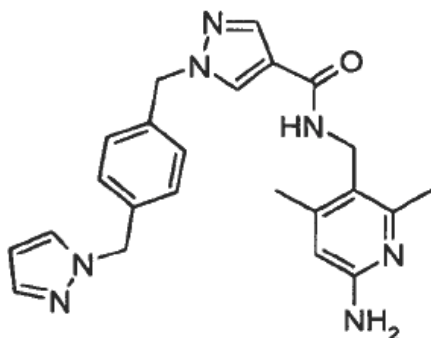
10

b) *N*-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1*H*-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 14b. LCMS (método K) $R_{tK} = 0.83$ min, $[M+H]^+ = 356.4$.

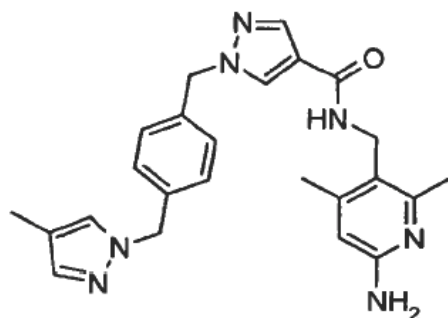
15

Ejemplo 145: 1-(4-((1*H*-pirazol-1-il)metil)bencil)-*N*-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1*H*-pirazol-4-carboxamida



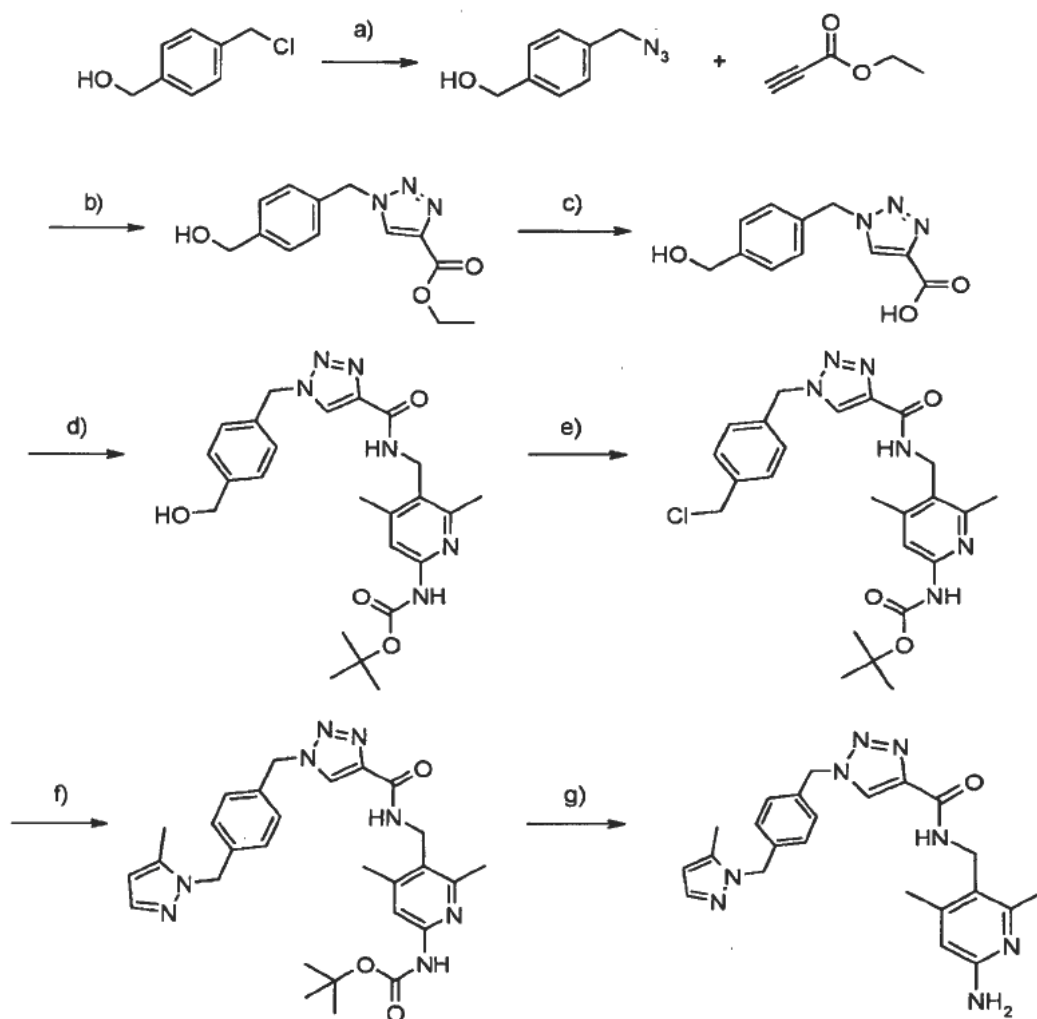
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9. HPLC (Método H) $R_t = 2.64$ min; MS $[M+H]^+ = 416.0$.

Ejemplo 146: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9. HPLC (Método H) $R_t = 2.79$ min; MS $[M+H]^+ = 430.0$.

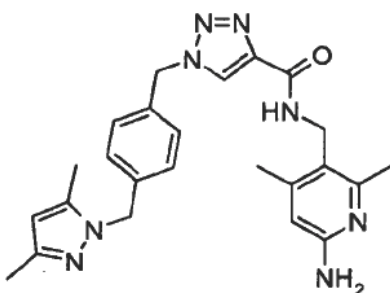
Ejemplo 147: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)encil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) (4-Azidometil-fenil)-metanol

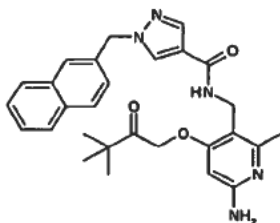
- Una mezcla de (4-Clorometil-fenil)-metanol (5 g, 31.9 mmol) y azida de sodio (2.283 g, 35.1 mmol) en 50 mL de DMF se agitó a 90 °C durante 16 h. La mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y el residuo se trató con DCM y se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1 H-RMN (CDCl₃, 400 MHz) 7.38 -7.31 (m, 4H), 4.52 (d, 2H, 5.6 Hz), 4.42 (s, 2H).
- 5 b) etil éster del ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- Una mezcla de (4-Azidometil-fenil)-metanol (4.12 g, 25 mmol), propiolato de etilo (2.54 mL, 25 mmol), sulfato de cobre (II) (798 mg, 5 mmol) y ascorbato de sodio (4.95 g, 25 mmol) en 30 mL n-BuOH y 30 mL de agua se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se agregó acetato de etilo y la mezcla se extrajo con agua. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se evaporó *in vacuo* para dar el compuesto del título el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A) Rt_A = 1.157; [M+H]⁺ = 467.0MS [M+H]⁺ = 262.0.
- 10 c) ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- Una mezcla de etil éster del ácido 1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (4.35 g, 9.42 mmol) e hidrato de hidróxido de litio (1.976 g, 47.1 mmol) en 80 mL MeOH y 80 mL de agua se agitó a 30 °C durante 3 h. El metanol se evaporó *in vacuo*. La capa acuosa residual se lavó con acetato de etilo, se acidificó con HCl acuoso 1 N y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se evaporó para dar el producto crudo el cual se usó en la siguiente etapa sin purificación adicional. 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) 13.1 (s amplia, 1H), 8.76 (s, 1 H), 7.27-7.39 (m, 4H), 5.63 (s, 2H), 5.20 (t, 1H), 4.48 (d, 2H).
- 15 d) tert-butil éter del ácido [5-({1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo}-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico
- Una mezcla de ácido 1-(4-hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico (0.95 g, 4.07 mmol), tert-butil éster del ácido (5-Aminometil- 4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (1.024 g, 4.07 mmol), HATU (2.013 g, 5.30 mmol) y DIPEA (2.85 mL, 16.29 mmol) en 50 mL de DMF se agitó a temperatura ambiente durante 3 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo fue tomado en acetato de etilo y lavado con solución de HCl 1 N y solución de bicarbonato de sodio saturado. La solución orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró para producir el producto crudo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A) Rt_A = 1.279; [M+H]⁺ = 467.0.
- 20 e) tert-butil éster del ácido [5-({1-(4-Clorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo}-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin-2-il]-carbámico
- A una solución de tert-butil éster del ácido [5-({1-(4-Hidroximetil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo}-amino)-metil]-4,6-dimetilpiridin- 2-il]-carbámico (690 mg, 1.331 mmol) en 10 mL de DCM se agregó gota a gota una solución de de cloruro de tionilo (0.107 mL, 1.464 mmol) y piridina (1.615 µL, 0.02 mmol) en 10 mL de DCM. La mezcla de reacción se agitó durante 3 h a 40 °C y se añadió una solución de bicarbonato acuoso saturado. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM. La solución orgánica combinada se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío para producir el producto crudo el cual se utilizó en la siguiente etapa sin purificación adicional. LCMS (Método A) Rt_A = 1.681; [M+H]⁺ = 485.0.
- 30 f) tert-butil éster del ácido {4,6-Dimetil-5-[(1-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-piridin- 2-il]-carbámico
- Una mezcla de tert-butil éster del ácido [5-({1-(4-Clorometil-bencil)-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo}-amino)-metil]-4,6-dimetil-piridin- 2-il]-carbámico (200 mg, 0.412 mmol), 3-metilpirazol (33.9 mg, 0.412 mmol) y carbonato de cesio (269 mg, 0.825 mmol) en 2 mL de DMF se agitó a 80 °C durante 2 h. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD 5µm 30x100 mm, flujo 40mL/min, ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95 durante 2 min, luego ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95 - 100/0 durante 15 min). LCMS (Método A) Rt_A = 1.527; [M+H]⁺ = 531.1.
- 40 g) (6-amino-2,4-dimetil-piridin-3-ilmetil)-amida del ácido 1-[4-(5-Metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico
- Una mezcla de tert-butil éster del ácido {4,6-Dimetil-5-[(1-[4-(5-metil-pirazol-1-ilmetil)-bencil]-1H-[1,2,3]triazol-4-carbonilo)-amino)-metil]-piridin-2-il]-carbámico (132 mg, 0.249 mmol) y 5 mL de TFA en 10 mL de DCM se agitó a temperatura ambiente durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró bajo presión reducida. El residuo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD 5µm 30x100 mm, flujo 40mL/min, ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95 durante 2 min, luego ACN/agua (0.1% de TFA) 5/95-100/0 durante 15 min) para producir el compuesto del título. 1H-RMN (DMSOd₆, 600 MHz) 8.59 (s, 1 H), 8.29 (t, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.28 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.09 (s, 1 H), 6.05 (s, 1 H), 5.63 (s, 2H), 5.59 (s, 2H), 5.26 (s, 2H), 4.32 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); [M+H]⁺ = 431.0.
- 50

Ejemplo 148: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



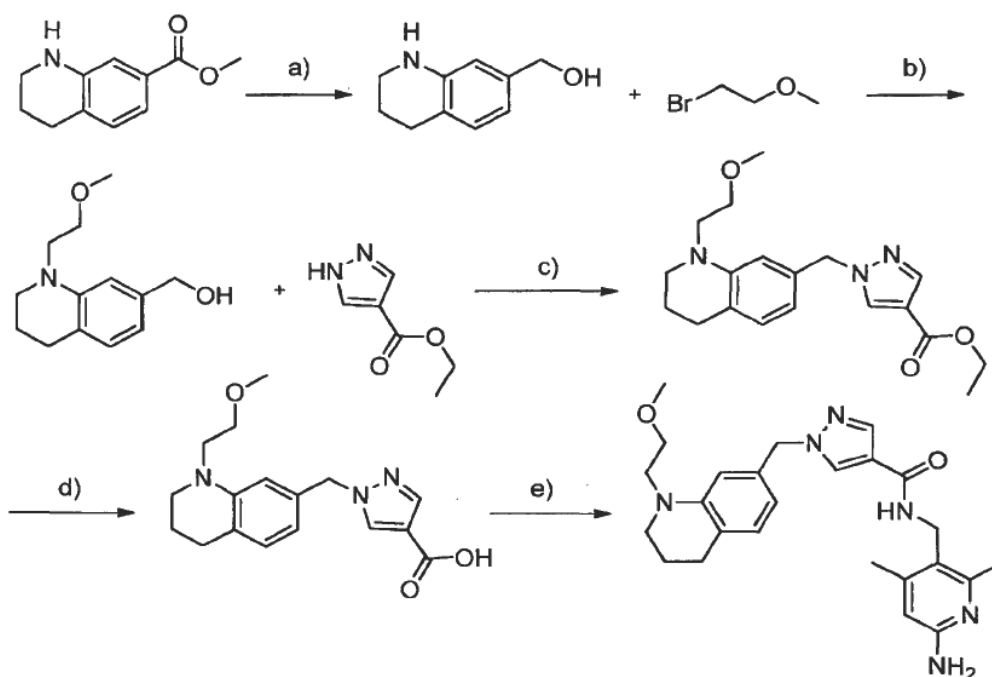
5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 147. 1H-RMN (DMSO-d₆, 600 MHz) 8.60 (s, 1H), 8.30 (t, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.10 (s, 1H), 5.84 (s, 1H), 5.64 (s, 2H), 5.60 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.33 (d, 2H), 2.30 (s, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.08 (s, 3H); [M+H]⁺ = 445.1.

Ejemplo 149: N-((6-amino-4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxil-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1 etapa d) utilizando 1-(6-amino-3-(aminometil)-2-metilpiridin-4-iloxi)-3,3-dimetilbutan-2-ona (del ejemplo 136) y ácido 1-Naftalen-2-ilmetil-1H-pirazol-4-carboxílico (del ejemplo 83). HPLC (Método H) Rt = 3.33 min; MS [M+H]⁺ = 486.2.

Ejemplo 150: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) (1,2,3,4-Tetrahidroquinolin-7-il)metanol

5 A 1 g de una solución enfriada (0 °C) (5.23 mmol) de 1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-carboxilato de metilo en THF (10 ml) se adicionaron 20.92 ml, (20.92 mmol) de una solución de DIBAL-H en THF. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C. Se adicionó DIBAL-H en THF adicional (15.69 ml, 15.69 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar hasta 20 °C y se continuó la agitación durante 16 hr. La mezcla de reacción se trató con 30 mL de tartrato de sodio y potasio acuoso al 10% y se agitó durante 1 h. Se adicionó agua y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar (1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanol. HPLC (Método H) Rt = 2.74 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 164.1

b) (1-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanol

10 Una mezcla de (1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanol (370 mg, 1.496 mmol), 1-bromo-2-metoxietano (0.141 ml, 1.496 mmol) y Cs₂CO₃ (731 mg, 2.244 mmol) en DMF (10 ml), se agitó durante 16 horas a 80 °C. Se añadió 1-bromo-2-metoxietano adicional (0.070 ml, 0.748 mmol) y se continuó la agitación durante 16 horas a 80 °C. Se agregó un tercer lote de 1-bromo-2-metoxietano (0.070 ml, 0.748 mmol) y se continuó la agitación durante 1 hora adicional a 80 °C. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura ambiente y se añadió agua. La mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. HPLC (Método A) Rt = 1.173 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 221.9

c) 1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

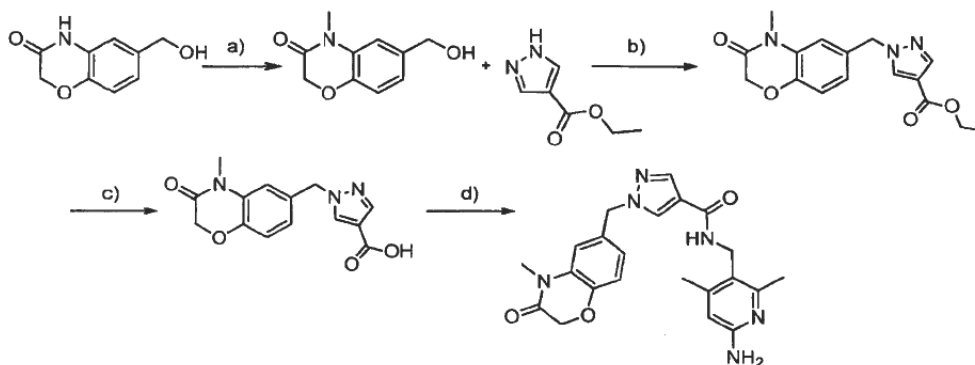
20 (1-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanol (357 mg, 0.807 mmol) y 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (113 mg, 0.807 mmol) se disolvieron en THF (5 ml). Se adicionó Trifenilfosfina (317 mg, 1.210 mmol), y, después de enfriar hasta 0 °C, se agregó gota a gota una solución de 40% de DEAD en tolueno (0.479 ml, 1.210 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, y luego a 20 °C durante la noche. La mezcla de reacción se diluyó con AcOEt y se lavó con HCl 1 N, y NaHCO₃ acuoso saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄ y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD 5 µm 19*50, flujo 20 mL/min, ACN: 2 min a 5%, luego a 100% dentro de 17.5 min, RT 11.80 min) para dar el compuesto del título. HPLC (Método A) Rt = 2.001 min; MS (Método A) [M]⁺ = 343.9

d) ácido 1-((1-(2-Metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

30 1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (484 mg, 0.874 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (5 ml) y 1N NaOH (5.00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20 °C y el MeOH se eliminó por evaporación bajo presión reducida. La fase acuosa se lavó con AcOEt, luego se acidificó con HCl y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. HPLC (Método H) Rt = 2.74 min

e) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1Hpirazol-4-carboxamida

35 El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo como en el ejemplo 13 b). HPLC (Método H) Rt = 2.70 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 449.0

Ejemplo 151: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

a) 6-(Hidroximetil)-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona

Una suspensión de 6-(hidroximetil)-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (180 mg, 1.005 mmol), Cs₂CO₃ (655 mg, 2.009 mmol) y yodometano (0.060 ml, 0.954 mmol) se agitó durante 45 min a 20 °C. La mezcla de reacción se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Macherey- Nagel Nucleosil 100-10 C18, flujo 40 mL/min, ACN: 2min a 5%, luego a 100% dentro de 17.5min, RT 14.14 min) para producir el compuesto del título. HPLC (Método A) Rt = 0.93 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 193.9

5

b) 1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

A una solución agitada, enfriada (0 °C) de 6-(hidroximetil)-4-metil-2H-benzo[b][1,4]oxazin-3(4H)-ona (122 mg, 0.631 mmol), etilpirazol-4-carboxilato (88 mg, 0.631 mmol) y trifenilfosfina (248 mg, 0.947 mmol) en THF (5 ml) se agregó gota a gota una solución de 40% de DEAD en tolueno (0.375 ml, 0.947 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, y luego durante la noche a 20 °C. Se agregó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. MS (Método A) [M+H]⁺ = 316.9

10

c) ácido 1-((4-Metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (780 mg, 0.618 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (5 ml) y NaOH 1 N (5.00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 20 °C y el MeOH se eliminó por evaporación bajo presión reducida. La fase acuosa se lavó con AcOEt, luego, se acidificó con HCl y se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. HPLC (Método H) Rt = 2.636 min; MS (Método A) [M-H]⁻ = 286.1

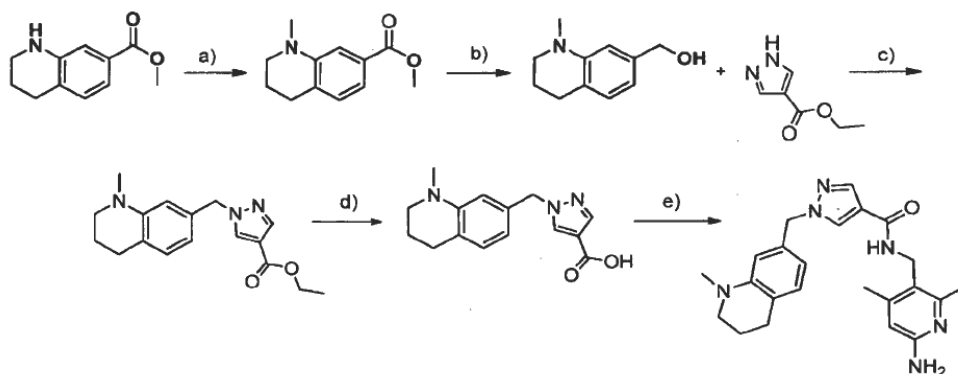
15

d) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

20

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo como en el ejemplo 13 b). 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.24 (s, 1 H), 7.97 (s amplia, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.98 (d, 1H), 6.92 (d, 1H), 6.26 (s, 1 H), 6.11 (amplia, 2H), 5.29 (s, 2H), 4.64 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.26 (s, 3H), 2.35 (s, 3H), 2.22 (s, 3H); HPLC (Método H) Rt = 2.529 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 421.0

25 **Ejemplo 152:** N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo

Una suspensión de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato de metilo (380 mg, 1.987 mmol), Cs₂CO₃ (1295 mg, 3.97 mmol) y yodometano (0.118 ml, 1.888 mmol) se agitó durante 16 horas a 20 °C. Después de ese tiempo, se agregó más yodometano (0.118 ml, 1.888 mmol) y se continuó la agitación durante 8 horas a 60 °C. La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se filtró y se concentró bajo presión reducida. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Macherey-Nagel Nucleosil 100-10 C18, flujo 40 mL/min, ACN: 2 min a 5%, luego a 100% dentro de 17.5min, RT 15.52 min) para producir el compuesto del título. HPLC (Método H) Rt = 3.005 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 206.1

30

35

b) (1-Metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metanol

A una solución enfriada (0 °C) de 1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-carboxilato metilo (320 mg, 1.559 mmol) en THF (25 mL) se adicionó una solución de DIBAL-H en THF (6.24 ml, 6.24 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 horas a 0 °C. La mezcla de reacción se trató con 30 mL de tartrato de sodio y potasio acuoso al 10% y se agitó durante 2 horas a 20 °C. La mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. MS (Método A) [M+H]⁺ = 178.0

40

c) 1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

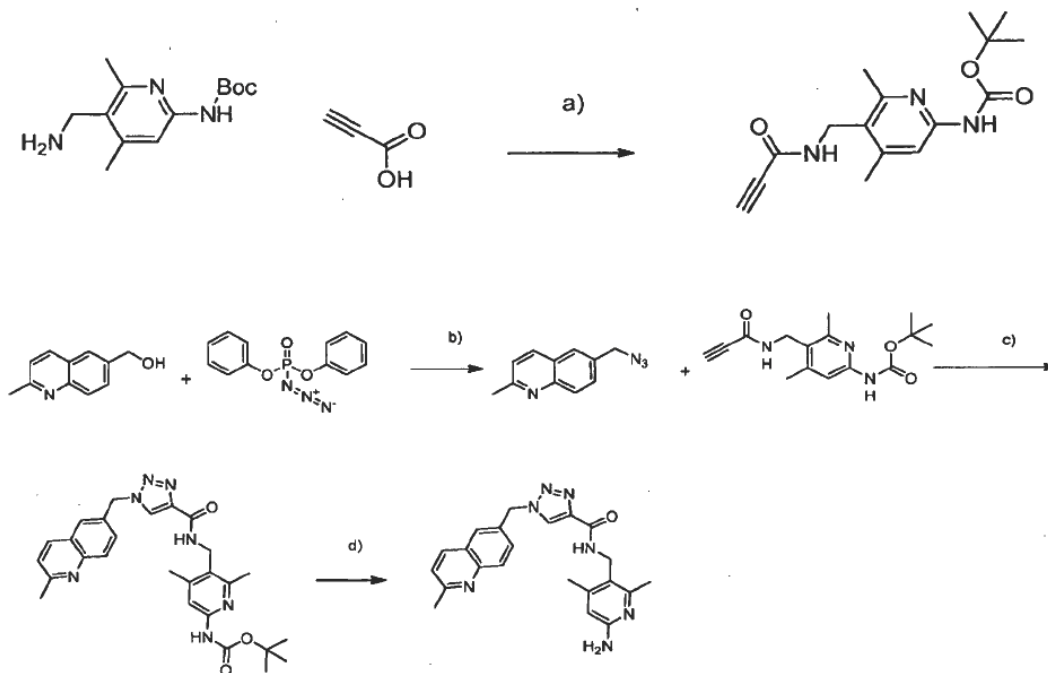
A una solución agitada, enfriada (0°C) de (1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metanol (200 mg, 0.733 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (103 mg, 0.733 mmol) y trifetilfosfina (289 mg, 1.100 mmol) en THF (10 ml) se añadió gota a gota una solución de 40% de DEAD en tolueno (0.435 ml, 1.1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 0 °C, y luego a 20 °C durante la noche. Se adicionó NaHCO₃ acuoso saturado y la mezcla se extrajo con AcOEt. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo presión reducida para dar el compuesto del título. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters SunFire Prep C18 OBD 5 µm 30*100, flujo 40 mL/min, ACN: 2 min a 5%, luego a 100% dentro de 17.5 min, RT 10.00 min) para dar el compuesto del título. HPLC (Método H) Rt = 2.919 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 300.0

10 d) ácido 1-((1-Metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (233 mg, 0.607 mmol) se disolvió en una mezcla de MeOH (6 ml) y 1 N NaOH (3.00 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 8 horas a 20 °C y los solventes se eliminaron por evaporación bajo presión reducida para producir el compuesto del título. HPLC (Método A) Rt = 1.348 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 271.9

15 e) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se obtuvo por un procedimiento análogo como en el ejemplo 13 b). 1H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.18 (s, 1H), 7.87 (s amplia, 1H), 7.86 (s, 1H), 6.84 (d, 1H), 6.51 (s, 1H), 6.40 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.62 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 4.27 (d, 2H), 3.17 (7, 3H), 2.80 (s, 3H), 2.65 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.15 (s, 3H), 1.85 (m, 2H); HPLC (Método H), Rt = 2.443 min; MS (Método A) [M+H]⁺ = 405.1

20 **Ejemplo 153:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

a) (4,6-dimetil-5-(propiolamidometil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de tert-butil éster del ácido (5-aminometil-4,6-dimetil-piridin-2-il)-carbámico (4.50 g, 17.90 mmol), ácido propiónico (0.918 ml, 14.92 mmol), DIPEA (7.82 ml, 44.8 mmol) en DCM (140 ml) a 23 °C se adicionó gota a gota durante 5 min anhídrido propilfosfónico al 50% en DMF (12.5 ml, 21.41 mmol). La reacción se agitó a 23 °C durante 1 día. La reacción se detuvo mediante la adición de salmuera, y las fases se separaron. La fase acuosa se extrajo adicionalmente con DCM, y la fase orgánica combinada se secó sobre Na₂SO₄, se filtró, y se evaporó para producir el producto crudo, el cual se purificó por cromatografía de columna instantánea (sílica gel 0.040-0.063 mm, 160g, rata de flujo 60ml/min, detección a 220 nm, MeOH en DCM 0->1% durante 10 min, luego 1->5% durante 20 min) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.333 min; MS (Método F) [M+H]⁺ = 304.31.

b) 6-(azidometil)-2-metilquinolina

A una solución de (2-metil-6-quinolinil) metanol (100 mg, 0.560 mmol) y DBU (0.152 ml, 1.008 mmol) en DMF (4 ml) se adicionó DPPA (0.205 ml, 0.952 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir un material crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano:acetato de etilo de 100:0 a 0:100) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.048 min; MS (Método F) [M+H]⁺ = 199.2

5

c) (4,6-dimetil-5-((1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de 6-(azidometil)-2-metilquinolina (58.9 mg, 0.297 mmol) y (4,6-dimetil-5-(propiolamidometil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (90 mg, 0.297 mmol) en t-BuOH (2 ml)/agua (2 ml) se adicionaron pentahidrato de sulfato de cobre (II) (14.84 mg, 0.059 mmol) y ascorbato de sodio (58.9 mg, 0.297 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a 23 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para producir el material crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/metanol de 10/0 a 9/1) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt= 1.308 min; MS (Método F) [M+H]⁺ = 502.5

10

15

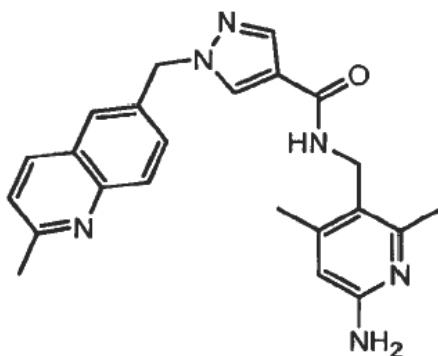
d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de (4,6-dimetil-5-((1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (131.9 mg, 0.263 mmol) en DCM (1.2ml) se adicionó TFA (0.405 ml, 5.26 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C. La mezcla de reacción se evaporó para producir el material crudo, el cual se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18-ODB, 5 μm, 100x30 mm, elución con A= agua+0.1%TFA y B=ACN+0.1% de TFA, gradiente de 5% a 100% de B en 25 min, flujo: 40 mL/min). Las fracciones se combinaron y el acetonitrilo se evaporó. La capa acuosa residual se congeló y se liofilizó para producir el producto como una sal de TFA, la cual se disolvió en acetonitrilo/metanol y se eluyó a través de una columna de resina de MP PL-HCO₃ (Stratosphere SPE). La solución eluida se evaporó, y el residuo se trituró en Et₂O y se filtró para producir el compuesto del título como una base libre. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.62 (s amplia, 1H), 8.24 (d, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.43 (d, 1H), 6.37 (s amplia, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.33(d, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 2.29 (s, 3H); HPLC (Método G) Rt = 0.932 min; MS (Método F) [M+H]⁺ = 402.5.

20

25

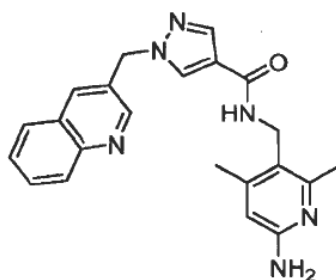
Ejemplo 154: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



30

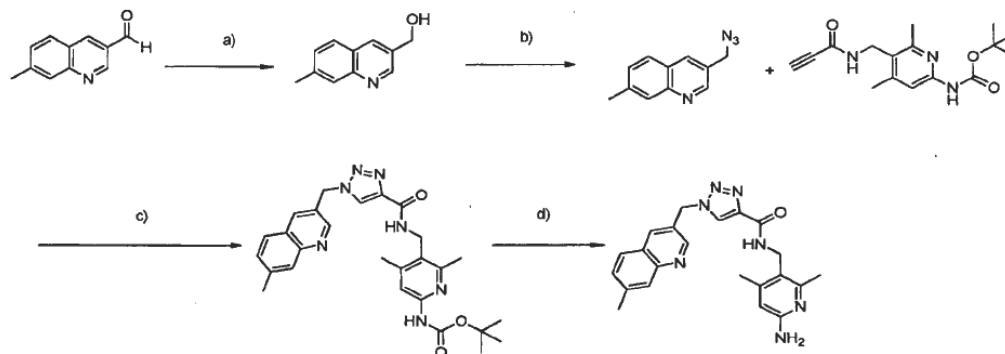
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 0.909min, MS (Método F) [M+H]⁺ = 401.5.

Ejemplo 155: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(quinolin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.020min, MS (Método F) $[M+H]^+ = 387.2$.

Ejemplo 156: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



5 a) (7-metilquinolin-3-il)metanol

A una solución de carboxaldehído de 7-metil-3-quinolina (200 mg, 1.168 mmol) en THF (4.5 ml) se adicionó solución de LiBH_4 2M en THF (2.337 ml, 4.67 mmol) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 2 h, luego se vertió lentamente en solución saturada de NaHCO_3 y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el material crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 0.68 min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 174.2$.

b) 3-(azidometil)-7-metilquinolina

A una solución de (7-metilquinolin-3-il)metanol (41.5 mg, 0.232 mmol) y DBU (0.063 ml, 0.418 mmol) en DMF (0.8 ml) se adicionó DPPA (0.085 ml, 0.395 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1.5 h a 23 °C. La mezcla de reacción se vertió en salmuera y se extrajo dos veces con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.174 min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 199.2$.

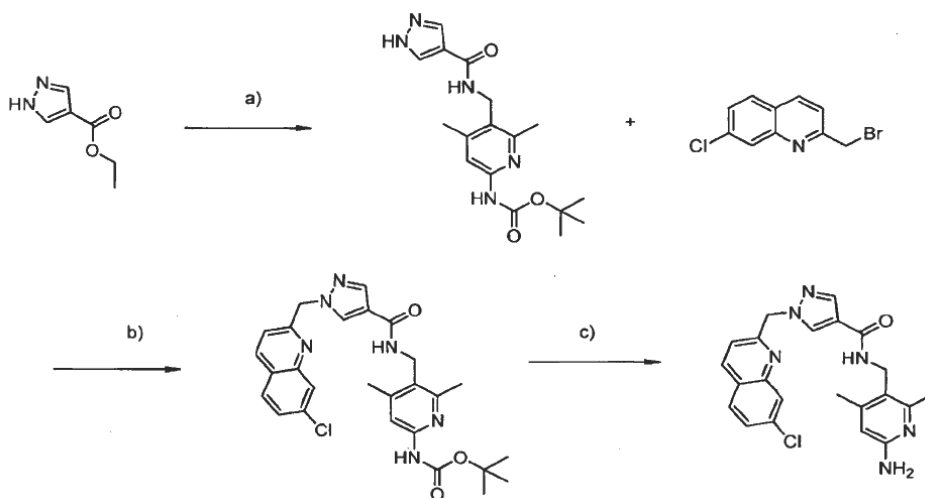
c) (4,6-dimetil-5-((1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de 3-(azidometil)-7-metilquinolina (46.0 mg, 0.232 mmol) y (4,6-dimetil-5-(propiolamidometil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (70 mg, 0.231 mmol) en t-BuOH (1.8ml)/agua (1.8ml) se adicionaron pentahidrato de sulfato de cobre (II) (11.52 mg, 0.046 mmol) y ascorbato de sodio (45.7 mg, 0.231 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C. La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para producir un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.408 min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 502.4$.

d) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

A una solución de (4,6-dimetil-5-((1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (70 mg, 0.140 mmol) en DCM (1 ml) se adicionó TFA (0.215 ml, 2.79 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante un fin de semana a 23 °C. La mezcla de reacción se evaporó para producir un producto crudo, el cual se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18-ODB, 5 μm , 100x30 mm, elución con A=agua + 0.1% de HCOOH y B=ACN+0.1% de HCOOH , gradiente de 10% a 100%B en 25 min, flujo: 40 mL/min). Las fracciones se combinaron y los solventes se evaporaron para producir el producto como una sal de ácido fórmico, la cual se disolvió en metanol y se eluyó a través de una columna de resina de MP PLHCO_3 (Stratosphere SPE) con el fin de eliminar la sal. La solución eluida se evaporó y se secó durante la noche bajo alto vacío (desecador, 50 °C) para producir el compuesto del título como una base libre. $^1\text{H-RMN}$ (DMSO-d_6 , 400 MHz) δ 8.90 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (s amplia, 1 H), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, 1H), 7.83 (s, 1 H), 7.49 (d, 1H), 6.10 (s, 1 H), 5.87 (s, 2H), 5.61 (s amplia, 2H), 4.33(d, 2H), 2.54 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.18 (s, 3H); HPLC (Método G) Rt = 1.079 min; MS (Método V) $[M+H]^+ = 402.4$.

40 **Ejemplo 157:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) (5-((1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de pirazol-4-carboxilato de etilo (1 g, 7.14 mmol) en EtOH/THF/agua 2/1/1 (8ml) se adicionó monohidrato de LiOH (329 mg, 7.84 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 día a 80 °C. Se adicionó HCl 4M en dioxano (1.962 ml, 7.85 mmol) a la mezcla de reacción la cual se evaporó hasta sequedad para producir el ácido carboxílico libre. Este material (1.218g, 7.14 mmol) se disolvió en DMF (30 ml), al que se adicionó HBTU (4.06 g, 10.71 mmol), DIPEA (3.74 ml, 21.43 mmol) y luego (5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (2.69 g, 10.71 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el material crudo, el cual se purificó por cromatografía en fase normal (sílica gel, 100% de acetato de etilo) seguido por cromatografía en fase reversa (C18, acetonitrilo/agua) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.245 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 346.2.

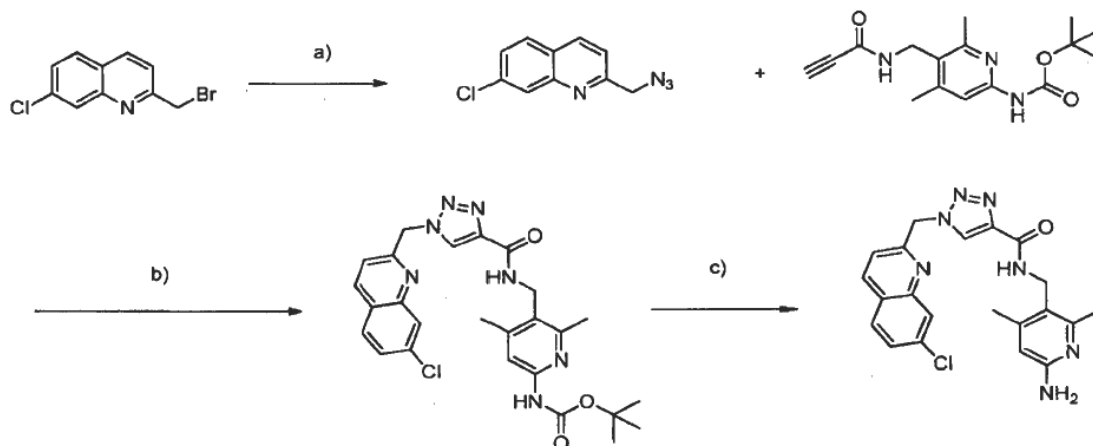
b) (5-((1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo

A una solución de (5-((1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (100 mg, 0.290 mmol) en acetona (2.5 ml) se adicionaron 2-(bromometil)-7-cloroquinolina (74.3 mg, 0.290 mmol) y K₂CO₃ (200 mg, 1.448 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 5 h a 50 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.736 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 521.3.

c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de (5-((1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (151 mg, 0.29 mmol) en DCM (2 ml) se adicionó TFA (0.447 ml, 5.80 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 7.5 h a 23 °C. Después de la evaporación de los solventes, el material crudo se purificó por HPLC preparativa (SunFire C18-ODB, 5 µm, 100x30 mm, elución con A= agua + 0.1% de TFA y B= ACN + 0.1% de TFA, gradiente de 5% a 100% de B en 25 min, flujo: 40 mL/min). Las fracciones se combinaron y los solventes se evaporaron para producir el compuesto del título como una sal de TFA, la cual se disolvió en metanol caliente/ACN y se eluyó a través de una columna de resina de MP PL-HCO₃ (Stratosphere SPE) con el fin de eliminar la sal. La solución eluida se evaporó, y el residuo se secó durante un fin de semana bajo alto vacío (desecador, 50 °C) para producir el compuesto del título como una base libre. 1 H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.40 (d, 1 H), 8.38 (s, 1 H), 8.03 (s, 1 H), 8.02 (d, 1 H), 7.94 (s amplia, 2H), 7.65 (d, 1 H), 7.24 (d, 1 H), 6.11 (s, 1 H), 5.63 (s, 2H), 5.61 (s amplia, 2H), 4.28 (d, 2H), 2.29 (s, 3H), 2.16 (s, 3H); HPLC (Método G) Rt = 1.476 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 422.3.

Ejemplo 158: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) 2-(azidometil)-7-cloroquinolina

5 A una solución de 2-(bromometil)-7-cloroquinolina (50 mg, 0.195 mmol) en DMF (0.5 ml) se adicionó azida de sodio (19.01 mg, 0.292 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a 90 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/agua. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó dos veces con agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.990 min, MS (Método V) $[M+H]^+$ = 219.1.

b) (5-((1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo

10 A una solución de 2-(azidometil)-7-cloroquinolina (37.1 mg, 0.134 mmol) y (4,6-dimetil-5-(propiolamidometil) piridin-2-il)carbamato de tert-butilo (40.7 mg, 0.134 mmol) en t-BuOH (1ml) /agua (1ml) se adicionaron pentahidrato de sulfato de cobre (II) (33.5 mg, 0.134 mmol) y ascorbato de sodio (26.6 mg, 0.134 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 3 días a 23 °C.

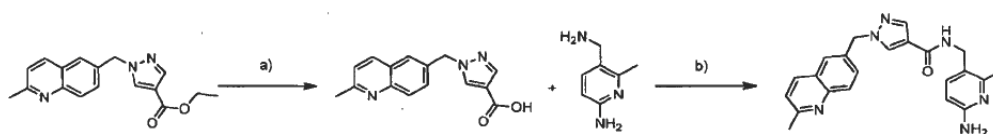
15 La mezcla de reacción se vertió en agua y se extrajo dos veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se evaporaron para producir un producto crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (ciclohexano/acetato de etilo de 100/0 a 0/100) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.778 min, MS (Método V) $[M+H]^+$ = 522.2.

c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

20 A una solución de (5-((1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (46.7 mg, 0.089 mmol) en DCM (0.6 ml) se adicionó TFA (0.138 ml, 1.789 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C.

25 La mezcla de reacción se evaporó para producir un producto crudo, el cual se purificó por HPLC preparativa (Sunfire C18-ODB, 5 µm, 100x30 mm, elución con A= agua + 0.1% de TFA y B= ACN+0.1% de TFA, gradiente de 5% a 100% de B en 25 min, flujo: 40 mL/min). Las fracciones se combinaron y los solventes se evaporaron para producir el producto como una sal de TFA, la cual se disolvió en metanol caliente/ACN y se eluyó a través de una columna de resina de MP-PL-HCO₃ (Stratosphere SPE) con el fin de eliminar la sal. La solución eluida se evaporó y se secó durante la noche bajo alto vacío (desecador, 50 °C) para producir el compuesto del título como una base libre. ¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz) δ 8.70 (s, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.34 (s amplia, 1H), 8.05 (d, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.66 (d, 1H), 7.45 (d, 1H), 6.10 (s, 1H), 5.98 (s, 2H), 5.62 (s amplia, 2H), 4.34 (d, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.19 (s, 3H); HPLC (Método G) Rt = 1.519 min, MS (Método V) $[M+H]^+$ = 422.2.

30

Ejemplo 159: N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

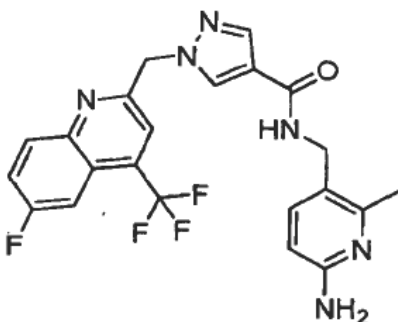
a) ácido 1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El material de partida 1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo se preparó en analogía con el Ejemplo 9, Etapa c). A una solución de 1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (2.067 g, 3.5 mmol) en etanol (10 ml) se adicionó solución acuosa de NaOH 6M (0.700 ml, 4.20 mmol). La solución amarilla se agitó a 23 °C durante 4 días, después de lo cual se adicionó solución acuosa NaOH 6M adicional (0.700 ml, 4.20 mmol), y se continuó la agitación a reflujo suave (80 °C) durante 24 h. Después de la evaporación del etanol, se adicionó agua, y la mezcla se lavó con EA para eliminar impurezas. La fase acuosa se neutralizó mediante la adición de HCl 1 M ac. y luego se concentró *in vacuo* para producir el material crudo, el cual se suspendió en metanol, se trata en baño ultrasónico, luego se filtró, se lavó con metanol. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título, que contenía algo de NaCl. UPLC (Método V) Rt = 0.36 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 268.2.

10 b) N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

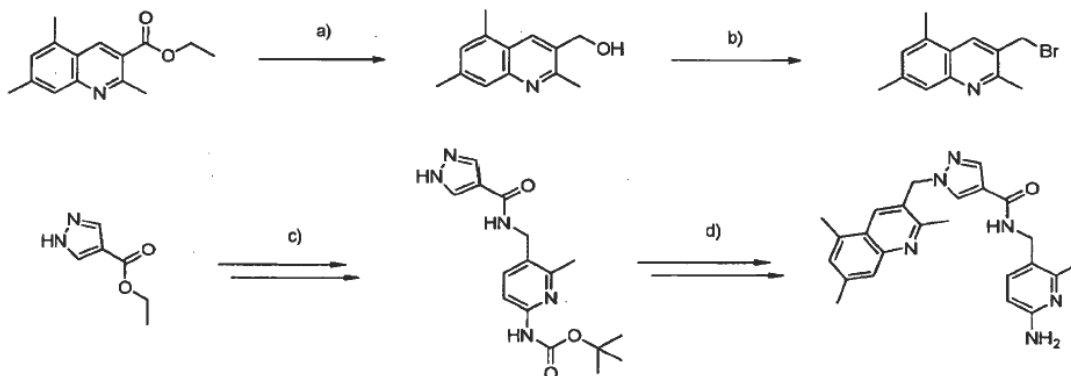
A una suspensión de ácido 1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (incl. NaCl) (100 mg, 0.337 mmol), EDC.HCl (84 mg, 0.438 mmol) y HOAt (59.6 mg, 0.438 mmol) en DMF (1 ml) se adicionó N-metilmorfolina (0.185 ml, 1.684 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 50 °C, luego se adicionó 5-(aminometil)-6-metilpiridin-2-amina (70.7 mg, 0.337 mmol). Se continuó la agitación a 50 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con metanol, luego se aplicó sobre un cartucho de PL-SO₃H (500 mg/6 ml por VARIAN) para coger el producto de amina deseado, se lavó el cartucho con DMF, DCM y MeOH para eliminar todas las impurezas, entonces el producto se libera del cartucho por lavado con NH₃ 2 M en MeOH. El filtrado básico se evaporó para dar el material crudo, el cual se trató con 0.2 ml de MeOH y 1 ml de ACN en baño ultrasónico. El precipitado formado se filtró, se lavó con 1 ml de ACN y se secó bajo alto vacío durante 4 días para producir el compuesto del título. HPLC (Método J) Rt = 2.373 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 387.1.

Ejemplo 160: N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



25 El precursor del Boc protegido del compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 159 Etapa b) a partir del correspondiente ácido carboxílico y una amina (5-(aminometil)-6-metilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo conocida (preparada de acuerdo con P. E. J. Sanderson et. al, Journal of Medicinal Chemistry 1998, 41, 4466). El grupo Boc del producto de acoplamiento se cayó espontáneamente después de la purificación por HPLC preparativa en fase reversa para producir el compuesto del título. HPLC (Método J) Rt = 3.302 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 459.2.

30 **Ejemplo 161:** N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) (2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metanol

A una solución de etil éster del ácido 2,5,7-trimetilquinolin-3-carboxílico (50 mg, 0.206 mmol) en DCM (1.7 ml) a -78°C se adicionó DIBAL-H 1M en Tolueno (29.2 mg, 0.206 mmol). La mezcla de reacción se agitó 1 h a -78 °C. Se adicionó metanol (1 ml) para detener la reacción a -78 °C. La mezcla se calentó entonces hasta 23 °C. Se adicionó solución saturada de tartrato de potasio/sodio (sal de Rochelle, 2 ml) y la mezcla se agitó 30 minutos a temperatura ambiente. El sólido se filtró y el filtrado se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica combinada se lavó con solución saturada de NaHCO₃, salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.113 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 202.1

b) 3-(bromometil)-2,5,7-trimetilquinolina

10 A una solución de (2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metanol (42.1 mg, 0.205 mmol) en DCM (1.5 ml) se adicionó PBR₃ (0.039 ml, 0.410 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a 23 °C. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo/solución saturada acuosa de NaHCO₃. Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo una vez más con acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.409 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 264.2, 266.2.

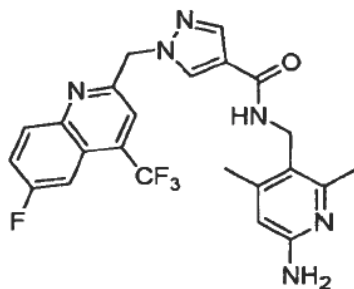
c) (5-((1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo

15 El material de partida pirazol-4-carboxilato de etilo se saponificó en analogía con el Ejemplo 157, Etapa a), A una solución del ácido libre (1 g, 5.86 mmol) en DMF (40 ml) se adicionaron DIPEA (4.10 ml, 23.46 mmol) y (5-(aminometil)-6-metilpiridin-2-il)carbamato de tert-butilo (1.531 g, 6.45 mmol). A 0 °C, se adicionó gota a gota anhídrido propilfosfónico (50% en DMF, 3.42 ml, 5.86 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min a 0 °C, entonces se diluyó con acetato de etilo y agua. Las fases se separaron y la capa orgánica se lavó con solución saturada de NaHCO₃ y salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para dar el material crudo, el cual se purificó por cromatografía en sílica gel (DCM/MeOH desde 100/0 a 9/1 en 30 min) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.209 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 332.3.

d) N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

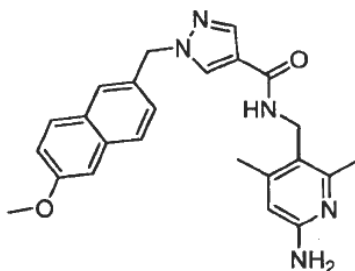
25 Las etapas subsecuentes de la síntesis se realizaron en analogía con el Ejemplo 157, Etapas b) y c) para producir el compuesto del título. HPLC (Método G) Rt = 1.128 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 415.4.

Ejemplo 162: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



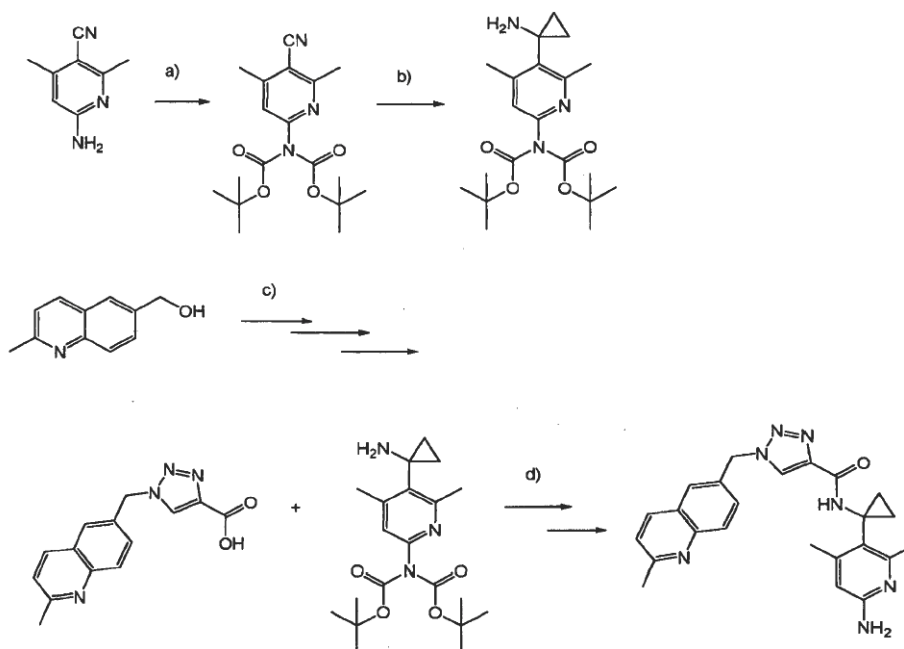
30 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.680 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 473.1.

Ejemplo 163: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método G) Rt = 1.561 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 461.2.

Ejemplo 164: N-(1-(6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)ciclopropil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo protegido con Bis-BOC

5 A una suspensión de color marrón de 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo (10g, 67.9mmol) y DMAP (0.830 g, 6.79 mmol) en THF (200 ml) se adicionó (BOC)₂O (31.6 ml, 136 mmol) y la mezcla se agitó a 23 °C durante 6 horas. La solución marrón oscura se concentró bajo presión reducida. La purificación por cromatografía instantánea (sílica gel, ciclohexano/EA = 9:1) produjo el compuesto del título. HPLC-MS (método F) Rt 1.36 min. [M+H]⁺ = 348.2

b) 5-(1-aminociclopropil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de Bis-tert-butilo

10 A una solución de 6-amino-2,4-dimetilnicotinonitrilo protegido con Bis-BOC (3 g, 8.64 mmol) y Ti(Oi-Pr)₄ (2.78 ml, 9.50 mmol) en dietiléter (100 ml) se adicionó lentamente EtMgBr (1M en dietiléter, 19.86 ml, 19.86 mmol) a -70 °C, después de 10 minutos a -70 °C, la solución se calentó hasta 23 °C, seguido por la adición de BF₃.OEt₂ (2.19 ml, 17.27 mmol). La mezcla se agitó durante 1 h, se adicionaron HCl 1 N y dietiléter. Se adicionó NaOH 4 N y la mezcla se extrajo con Et OAc. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo fue dividido en 6 partes y se purificó por HPLC preparativa. Las fracciones se recolectaron, se hicieron alcalinas con NaHCO₃ y se extrajeron con EA para dar una mezcla del compuesto del título y 5-(1-aminociclopropil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo.

15

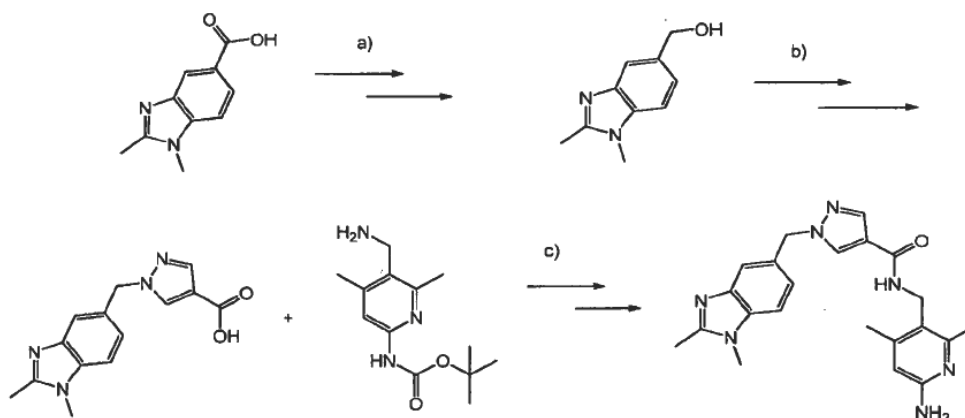
c) ácido 1-((2-Metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico,

20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 153, Etapa b) y el Ejemplo 10, Etapas b) y c). MS (Método V) [M+H]⁺ = 269.0

d) N-(1-(6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)ciclopropil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas e) y f). HPLC (Método H) Rt = 2.42 min, MS (Método V) [M+H]⁺ = 428.2.

25 **Ejemplo 165:** N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) (1,2-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol

5 A una suspensión de ácido 1,2-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (crudo, 2.54 g, aproximadamente 9.35 mmol) en MeOH (15.5 ml)/tolueno (78 ml) se agregó trimetilsilildiazometano (solución 2 M en hexano, 7.0 ml, 14 mmol) a 0 - 10°C. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. La mezcla de reacción se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue tomado en DCM, el sólido insoluble restante se filtró. El filtrado se evaporó de nuevo hasta sequedad para dar 1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo.

10 A una solución de 1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxilato de metilo (500 mg, 2.448 mmol) en THF (24.5 ml) se adicionó hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 2.44 ml) a 0°C. Después de 2 horas se adicionaron a la reacción decahidrato de sulfato de sodio y ácido cítrico para destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio. Después de 1 hora, se adicionó metanol (25 ml) y la suspensión fina se filtró. El filtrado se evaporó bajo presión reducida para producir un sólido marrón. Se adicionó EA (50 ml) y la suspensión se trató en un baño ultrasónico. El sólido se filtró y este procedimiento se repitió dos veces. El filtrado amarillo se evaporó bajo presión reducida para producir (1,2-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metanol crudo.

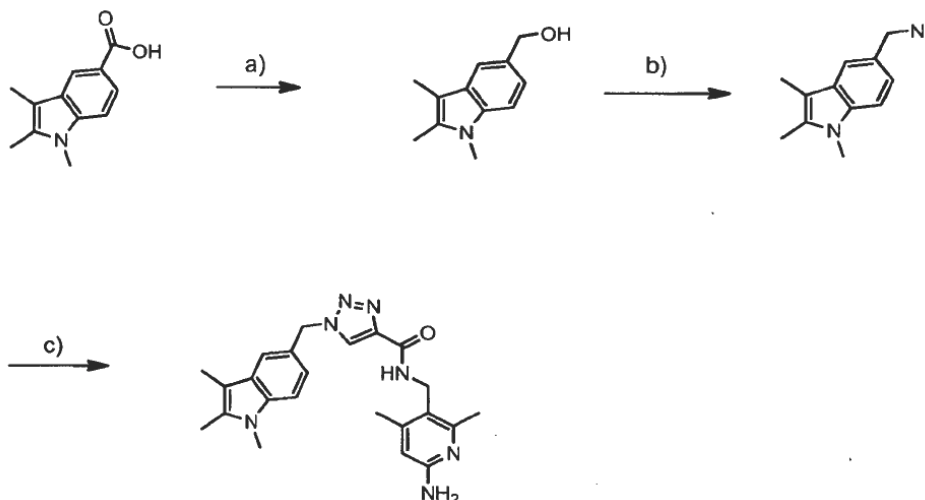
15 b). ácido 1-((1,2-Dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 9, Etapas c) y d). MS (Método V) $[M+H]^+ = 271.0$.

c) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 20, Etapa c), y el Ejemplo 9, Etapa f). HPLC (Método H) $R_t = 3.329$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 404.1$.

20 **Ejemplo 166:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



a) (1,2,3-Trimetil-1H-indol-5-il)metanol

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 165 a). HPLC (Método G) $R_t = 1.795$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 190.2$.

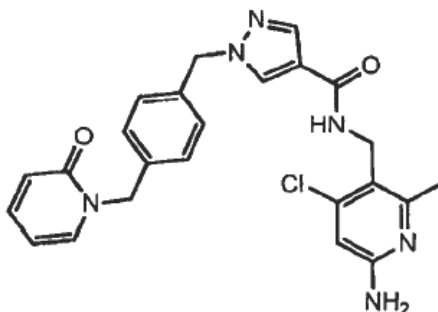
b) 5-(Azidometil)-1,2,3-trimetil-1H-indole.

5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 153b). HPLC (Método G) $R_t = 2.43$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 213.0$.

c) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida

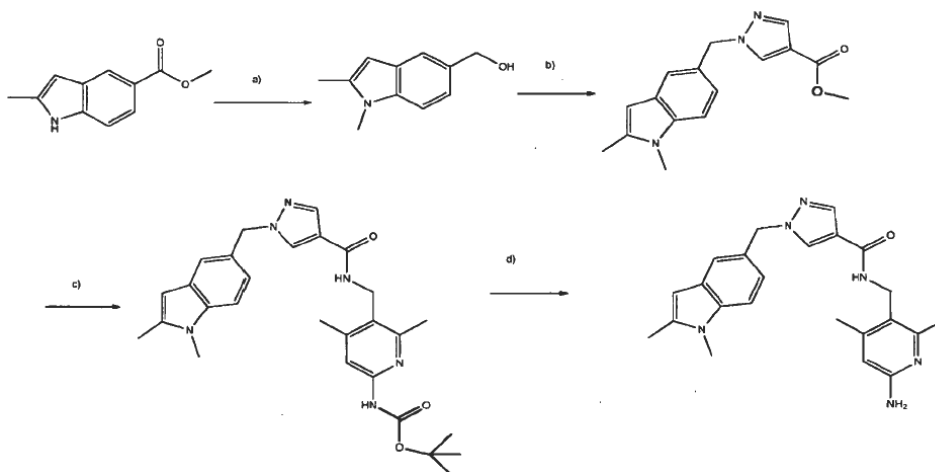
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 153c) y 153d). HPLC (Método G) $R_t = 1.736$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 418.3$.

10 **Ejemplo 167:** N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)encil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 17. HPLC (Método G) $R_t = 1.244$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 463.2$.

15 **Ejemplo 168:** N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 1,2-dimetil-1H-indol-5-carboxilato de metilo

20 A una solución de 2-metil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (1000 mg, 5.29 mmol) en THF (53 ml) se adicionó KOtBu (723 mg, 6.44 mmol) y subsecuentemente se adicionó yodometano (1.05 ml, 16.81 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 40 horas. La mezcla de reacción color naranja se detuvo con agua/salmuera y se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir 1,2-dimetil-1H-indol-5-carboxilato de metilo crudo.

25 A una solución de 1,2-Dimetil-1H-indol-5-carboxilato de metilo (crudo, 1.14 mg, 5.31 mmol) en THF (54 ml) se adicionó hidruro de litio y aluminio (1 M en THF, 5.31 ml) a $0^\circ C$. La mezcla de reacción se agitó a temperatura

ambiente durante 2 horas. Se adicionó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción para destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio. Después de 1 hora, se adicionó metanol y la suspensión fina se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío para producir (1,2-Dimetil-1H-indol-5-il)metanol crudo. MS (Método V) $[M+H]^+$ = 176.3.

b) 1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo

5 A una solución de (1,2-Dimetil-1H-indol-5-il)metanol (crudo, 250 mg, 76 %, 1.084 mmol), 1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (266 mg, 1.898 mmol) y Trifenilfosfina (341 mg, 1.3 mmol) en tolueno (10.5 ml) se adicionó azodicarboxilato de dietilo (206 μ l, 1.3 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se detuvo con salmuera y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío. : El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (60 g), gradiente de ciclohexano/EA (50 ml/min.) de 100/0 (3 min.) a 70/30 (20 min.) para producir 1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo. MS (Método V) $[M+H]^+$ = 298.4.

c) 5-((1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo.

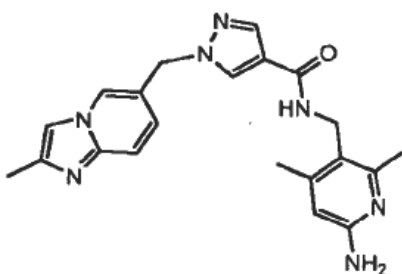
15 Una mezcla de 1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxilato de etilo (88 %, 122 mg, 0.361 mmol) y NaOH 2 N (0.9 ml, 1.8 mmol) en dioxano (1 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de reacción se acidificó con HCl 1 N hasta pH 2 y se extrajo con EtOAc (2 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir ácido 1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico crudo

20 A una solución de ácido 1-((1-Metil-1H-pyrrolo[2,3-b]piridin-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxílico (130mg, 0.330mmol, 65%), 5-(aminometil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (99 mg, 0.396 mmol) y DIPEA (0.308 ml, 1.764 mmol) en DCM (4 ml) se adicionó anhídrido propanofosfónico (50 % en EA (0.156 ml, 0.529 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla de reacción se detuvo con NaOH 1 N y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (26 g), gradiente de DCM/DCM: MeOH 8:2 (40 ml/min) de 100/0 (5 min.) a 80/20 (20 min) a 80/20 5 min. para producir 5-((1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo. MS (Método V) $[M+H]^+$ = 503.4.

d) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

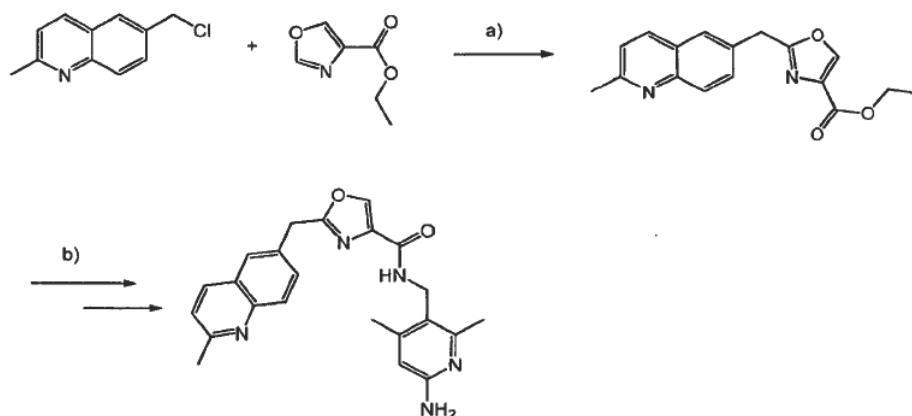
30 A una solución de 5-((1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo (160mg, 0.318mmol) en DCM (5 ml) se adicionó sílica gel (2000 mg). La suspensión resultante se concentró bajo vacío hasta sequedad y se mantuvo a 75 °C durante 6 días bajo alto vacío. La mezcla se tomó en suspensión en DCM/ NH_3 (en MeOH 7N) 9:1, la solución se filtró y se concentró bajo presión reducida para producir el compuesto del título. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa (Waters Sunfire Prep C18 ODB 5 μ m, 30x100 mm, 1 a 99% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 45 ml/min) para producir el compuesto puro del título. $^1\text{H-RMN}$ ($\text{CH}_3\text{-OD}$, 400 MHz): ppm 2.26 (s, 3 H) 2.38 (s, 3 H) 2.41 - 2.44 (m, 3 H) 3.68 (s, 3 H) 4.44 (s, 2 H) 5.37 (s, 2 H) 6.20 (s, 1 H) 6.31 (s, 1 H) 7.05 (dd, J=8.56, 1.71 Hz, 1 H) 7.29 (d, J=8.31 Hz, 1 H) 7.39 - 7.41 (m, 1 H) 7.93 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H). HPLC (Método F) Rt = 0.70 min, MS (Método V) $[M+H]^+$ = 403.2.

40 **Ejemplo 169:** N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 165 . HPLC (Método F) Rt = 0.33 min, MS (Método V) $[M+H]^+$ = 390.4.

Ejemplo 170: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxamida



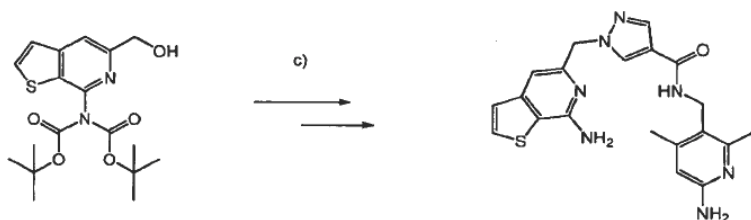
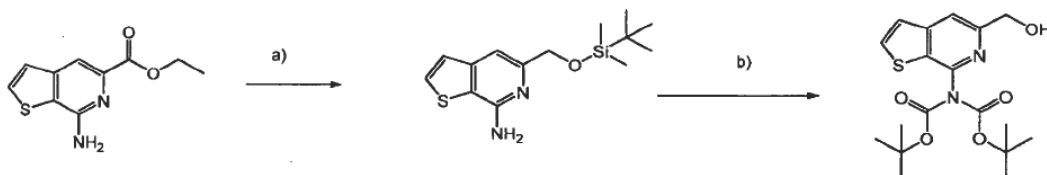
a) 2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxilato de etilo

5 Una mezcla de 6-(Clorometil)-2-metilquinolina (1.09 g, 5.69 mmol), oxazol-4-carboxilato de etilo (1.00 g, 7.11 mmol), carbonato de cesio (3.7 g, 11.37 mmol), acetato de paladio (II) (64 mg, 0.284 mmol) y (2-Bifenil)diclohexilfosfina (199 mg, 0.569 mmol) en dioxano (28 ml) se agitó a 100 °C durante la noche. La mezcla de reacción se detuvo con H₂O/salmuera y se extrajo con EA (3 x). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se evaporaron bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (29 g), gradiente de ciclohexano/EA (60 ml/min.) de 100/0 (2 min.) a 70/30 (25 min.) para producir 2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxilato de etilo. MS (Método V) [M+H]⁺ = 297.1

10 b) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxamida

El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 165. HPLC (Método G) Rt = 0.436 min, MS (Método V) [[M/2+H]⁺ = 201.7.

Ejemplo 171: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)-1Hpirazol-4-carboxamida



15 a) 5-((Tert-butildimetilsililoxi)metil)tieno[2,3-c]piridin-7-amina

20 A una solución de (7-Aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metanol (67 mg, 0.394 mmol) e Imidazol (71.2 mg, 0.985 mmol) en DMF (2.6 ml) se adicionó tert-Butilclorodimetilsilano (71.2 mg, 0.473 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche (16 horas). La mezcla de reacción naranja se detuvo con agua/salmuera y se extrajo dos veces con EA. Las capas orgánicas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir el compuesto crudo del título.

b) Bis-BOC-(7-Amino-tieno[2,3-c]piridin-5-il)-metanol

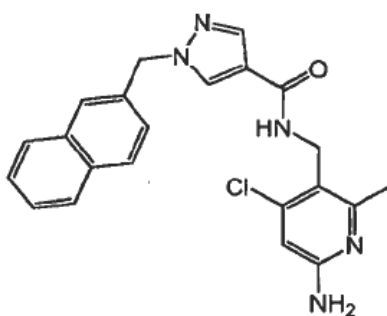
A una solución de 5-((tert-Butildimetilsililoxi)metil)tieno[2,3-c]piridin-7-amina (crudo, 125 mg, 0.393 mmol) y DMAP (2.4 mg, 0.02 mmol) en acetonitrilo (4 ml) (BOC)₂O (107 mg, 0.49 mmol) se agregó (BOC)₂O (107 mg, 0.49 mmol) a temperatura ambiente para producir 5-((tert-butildimetilsililoxi)metil)tieno[2,3-c]piridin-7-amina protegido con bis-BOC crudo.

- 5 A una solución de este producto crudo (138 mg, 0.279 mmol) en THF (4 ml) se adicionó trihidrato de fluoruro de tetrabutilamonio (88 mg, 0.279 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (10 g), gradiente de ciclohexano/EA (40 ml/min.) de 100/0 (5 min.) a 80/20 (20 min). MS (Método V) $[M+H]^+ = 381.1$

c) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

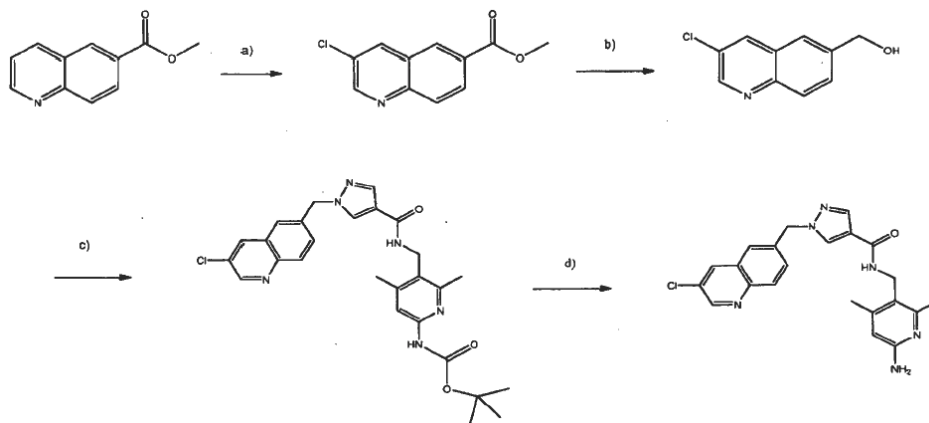
- 10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 165. HPLC (Método G) $R_t = 0.965$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 408.2$.

Ejemplo 172: N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida



- 15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13. HPLC (Método H) $R_t = 2.96$ min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 406.3$.

Ejemplo 173: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 3-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo

- 20 A una solución de quinolin-6-carboxilato de metilo (1000 mg, 5.34 mmol) en DMF (20 ml) se adicionó N-Clorosuccinimida (2141 mg, 16.0 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a 120°C durante 20 horas.

La mezcla de reacción se dejó enfriar hasta temperatura ambiente, se trató con agua, se neutralizó con NaHCO₃ sólido y se agitó adicionalmente a 23 °C durante 30 minutos. Finalmente, se adicionó tiosulfato de sodio en polvo cuidadosamente para eliminar el exceso de N-clorosuccinimida. La mezcla se agitó a 23 °C durante 1 h y se extrajo con EA. La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró bajo vacío. El producto crudo se purificó por cromatografía instantánea sobre sílica gel (120 g), gradiente de ciclohexano/EA (85 ml/min.) de 100/0 (5 min.) a 70/30 (30 min.) para producir 3-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo puro. HPLC (Método G) $R_t = 2.01$ min, HPLC-MS (Método F) $[M+H]^+ = 222.2$.

- 25

b) (3-Cloroquinolin-6-il)metanol

A una solución de 3-cloroquinolin-6-carboxilato de metilo (145 mg, 0.654 mmol) en THF (6 ml) se adicionó hidruro de litio y aluminio 1M en THF (0.654 ml, 0.654 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. Se adicionó decahidrato de sulfato de sodio a la mezcla de reacción para destruir el exceso de hidruro de litio y aluminio. Después de 1 h, se adicionó metanol y la suspensión fina se filtró. El filtrado se concentró bajo vacío, para producir (3- cloroquinolin-6-il)metanol crudo. MS (Método V) $[M+H]^+ = 194.2$.

c) 5-((1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo

A una solución de (3-Cloroquinolin-6-il)metanol (142mg, 0.660mmol, 90%) y trietil amina (0.092 ml, 0.660 mmol) en DCM (4 ml) se adicionó cloruro de metano sulfonilo (0.051 ml, 0.660 mmol) lentamente a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 1 h a temperatura ambiente y subsecuentemente se detuvo con H₂O y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir metanosulfonato de (3-Cloroquinolin-6-il)metilo crudo, que se usó inmediatamente en la siguiente etapa.

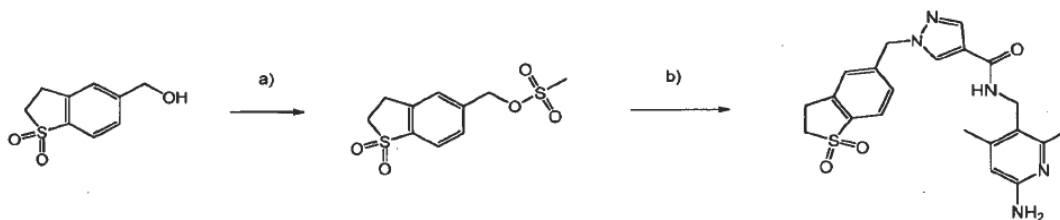
Una solución de 5-((1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6-dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-Butilo (145mg, 0.421mmol), metanosulfonato de (3-Cloroquinolin-6-il)metilo (143mg, 0.421mmol 80%) y K₂CO₃ (291 mg, 2.105 mmol) en acetona (3 ml) se agitó durante 20 h a 50°C. La reacción se detuvo con H₂O y se extrajo dos veces con DCM. La capa orgánica se secó con Na₂SO₄, se filtró y se evaporó hasta sequedad para producir el compuesto crudo del título. El producto crudo se purificó por HPLC preparativa. (Macherey-Nagel Nucleosilo 250x40 mm, 5 a 100% de ACN y 0.1% de TFA, flujo 40ml/min) para producir el compuesto puro del título. MS (Método V) $[M+H]^+ = 521.4$.

d) N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

A una solución de 5-((1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamido)metil)-4,6- dimetilpiridin-2-ilcarbamato de tert-butilo (125 mg, 0.240 mmol) en DCM (1 ml) se adicionó ácido trifluoro acético (0.092 ml, 1.200 mmol) a temperatura ambiente. La reacción se agitó durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró bajo vacío para producir el compuesto crudo del título. El producto crudo se disolvió en MeOH y se filtró sobre un cartucho de PL-HCO₃ (resina de MP, VARIAN) para producir el compuesto crudo del título.

¹H-RMN (DMSO-d₆, 400 MHz): ppm 2.17 (s, 3 H) 2.30 (s, 3 H) 4.28 (d, J=4.65 Hz, 2 H) 5.56 (s, 2 H) 6.13 (s, 1 H) 7.67 (dd, J=8.68, 2.08 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.94 (s, 1 H) 8.04 (d, J=8.56 Hz, 1 H) 8.35 (s, 1 H) 8.59 (d, J=2.45 Hz, 1 H) 8.89 (d, J=2.45 Hz, 1 H). HPLC (Método G) Rt = 1.407 min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 421.3$.

Ejemplo 174: N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida



a) 1,1-dioxo-2,3-dihidro-1H-1-lambda*6*-benzo[b]tiofen-5-ilmetil éster de ácido metanosulfónico.

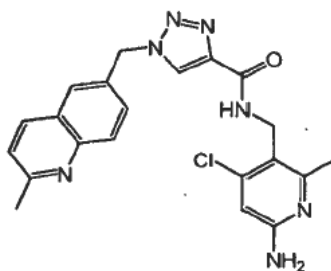
A una solución de (1,1-Dioxo-2,3-dihidro-1H-1-lambda*6*-benzo[b]tiofen-5-il)-metanol (crudo, 160 mg, 0.64 mmol) y trietilamina (180 ul, 1.29 mmol) en DCM (7 ml) se adicionó cloruro de metanosulfonilo (60 ul, 0.77 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas.

La mezcla de reacción se detuvo con salmuera y se extrajo dos veces con DCM. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron bajo vacío para producir el compuesto crudo del título.

b) N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida

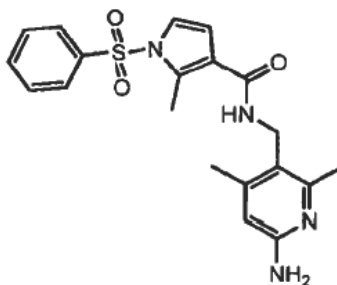
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 157 b) y 157c). HPLC (Método G) Rt = 1.164 min, MS (Método V) $[M+H]^+ = 426.3$.

Ejemplo 175: N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



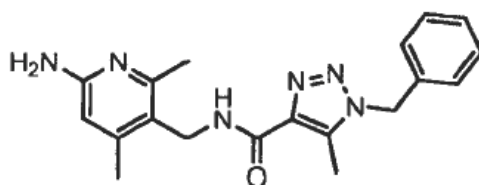
El compuesto del título se prepara a partir de ácido 1-((2-Metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxílico y 5-(aminometil)-4-cloro-6-metilpiridin-2-amina en analogía con el Ejemplo 20c). HPLC-MS (Método F) Rt = 0.44 min. $[M+H]^+ = 422.1$.

5 **Ejemplo 176:** N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



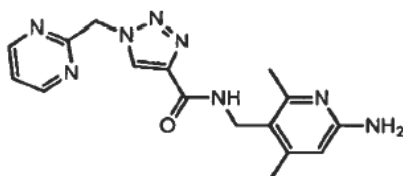
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 74. HPLC-MS (Método G) Rt = 1.61 min. $[M+H]^+ = 399.0$.

Ejemplo 177: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-5-metil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



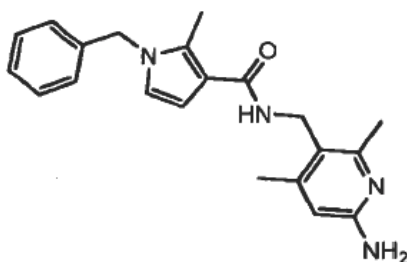
10 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 1d). HPLC-MS (Método R) Rt = 0.87 min. $[M+H]^+ = 350.4$.

Ejemplo 178: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(pirimidin-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida



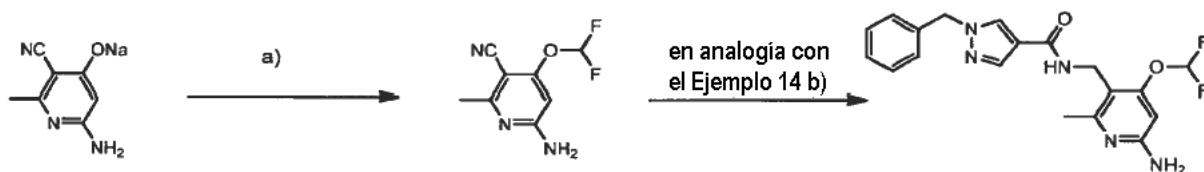
15 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 153. HPLC-MS (Método G) Rt = 1.198 min. $[M+H]^+ = 339.4$.

Ejemplo 179: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxamida



El compuesto del título se prepare a partir de 1-bencil-2-metil-1H-pirrol-3-carboxilato de 1 etilo en analogía con el Ejemplo 19 a y b). HPLC-MS (Método G) $R_t = 1.534$ min. $[M+H]^+ = 349.1$.

Ejemplo 180: N-((6-Amino-4-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



5

a) 4-(Difluorometoxi)-5-isociano-6-metilpiridin-2-amina

A una suspensión de 6-amino-3-ciano-2-metilpiridin-4-olato de sodio (500 mg, 2.92 mmol) en DMF (5 ml) se adicionó NaH (117 mg, 2.92 mmol) a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se agitó durante 15 min. Se adicionó clorodifluoroacetato de metilo (1.3 g, 9.4 mmol) gota a gota con agitación vigorosa en el transcurso de 20 min. Después de 15 min, la suspensión se calentó hasta 70 °C durante 14 h. La mezcla de reacción se detuvo en salmuera: Na_2CO_3 (70 + 70 mL) y se extrajo con EA (3x60 mL). Las fases orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron bajo presión reducida.

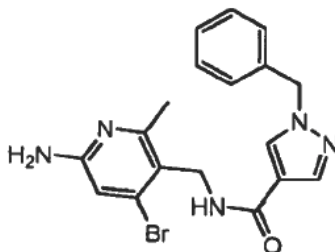
10

La cromatográfica de columna (Combiflash Companion, 4 g SiO_2 , DCM:(DCM/MeOH 9:1)) produjo el compuesto del título. $[M+H]^+ = 200.4$.

15 b) N-((6-Amino-4-(difluorometoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida

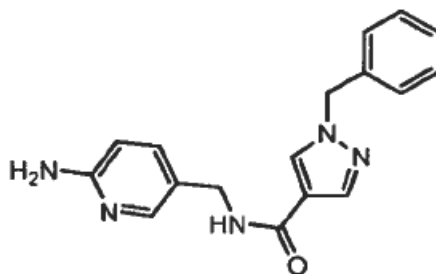
El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 14 b). HPLC-MS (Método F) $R_t = 0.94$ min. $[M+H]^+ = 388.2$.

Ejemplo 181: N-((6-Amino-4-bromo-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



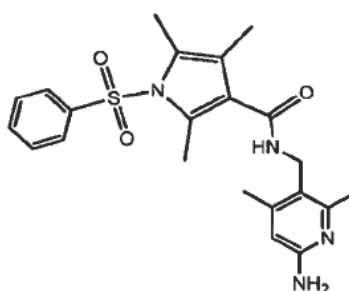
20 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 144. HPLC-MS (Método F) $R_t = 0.83$ min. $[M+H]^+ = 400.2$.

Ejemplo 182: N-((6-Aminopiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida



El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 13b). $[M+H]^+ = 308.5$.

Ejemplo 183: N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,4,5-trimetil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida



- 5 El compuesto del título se preparó en analogía con el ejemplo 74. HPLC-MS (Método G) $R_t = 1.67$ min. $[M+H]^+ = 427.0$.

Tabla 1: Inhibición *in vitro* de la Calicreína plasmática

Materiales

- 10 El sustrato fluorogénico $_D$ Pro-Phe-Arg-(Rh110)- γ Glu-OH (donde $_D$ Pro es el aminoácido d-prolina, Rh110 es el fluoróforo rodamina 110 y γ Glu es una glutamina enlazada a Rh110 a través de la función de gamma-carbonilo; de Biosyntan, Berlin, Alemania), que se basa en el sustrato cromogénico descrito en Gallimore et al (Thromb Res 25, 293-298, 1982), se disolvió en DMSO a 5 mM y se almacenó a -80 °C. Todos los otros agentes químicos eran de grado analítico.

- 15 La calicreína plasmática humana se adquirió de Kordia (Leiden, Países Bajos, lote HPKA 1303). Una solución de reserva de 0.17 mg/ml de agua desionizada se almacenó a -80 °C

Las reacciones enzimáticas se llevaron a cabo en "regulador de ensayo", que comprende Hepes/NaOH 50 mM a pH 7.8, NaCl 150 mM, EDTA 1 mM y 0.05 % (p/v) CHAPS.

Ambos, la enzima y el sustrato se diluyeron en regulador de ensayo

- 20 Todas las soluciones que contenían proteínas y péptidos se manejaron en tubos siliconados (Life Systems Design, Merenschwand, Suiza). Las soluciones del compuesto, así como la enzima y las soluciones de sustrato se transfirieron a placas de 384 pozos (black Cliniplate; cat. no. 95040020 Labsystems Oy, Finlandia) por medio de una pipeta de 96 canales para pozos CyBi (CyBio AG, Jena, Alemania). Las mediciones de placas se llevaron a cabo por medio de un lector Safire2 (TECAN, Maennedorf, Suiza). El Safire2 es un instrumento basado en monocromador y se tomaron longitudes de onda de 485 nm y 535 nm para la excitación de la fluorescencia y adquisición de emisiones, respectivamente. Los anchos de banda se fijaron a 10 nm, tanto en la excitación como en el camino de emisión. La fluorescencia en cada pozo se excita por tres destellos por medición.

Determinación de valores de IC_{50}

Para la determinación de los valores de IC_{50} , los ensayos se realizaron a temperatura ambiente en placas de 384 pozos con un volumen de ensayo total de 25.25 μ l por pozo.

- 30 El compuesto de prueba se disolvió en 90% (v/v) de DMSO/agua. Para los ensayos, 250 nL del 90% (v/v) de la solución DMSO/agua o solución del compuesto se añadieron por pozo, seguido por la adición de 12.5 μ l de solución

5 de proteasa (proteasa en regulador de ensayo). La concentración de ensayo final de la calicreína plasmática humana era nominalmente 25 pM, las 11 concentraciones del compuesto en la serie de dilución estaban en el rango de 1 nM a 100 uM. Después de 1 hora de pre-incubación a temperatura ambiente, las reacciones se iniciaron mediante la adición de 12,5 µl de solución sustrato (en regulador de ensayo, la concentración de ensayo final fue de 0,5 uM). Después de la adición de la solución de sustrato, la concentración final de DMSO en el ensayo fue 0.9% (v/v). El efecto del compuesto sobre la actividad enzimática se obtiene a partir de la parte lineal de las curvas de progreso y se determinó después de 1 hora (t = 60 min). El valor de IC_{50} se calculó a partir del gráfico de porcentaje de inhibición vs. concentración de inhibidor por ajuste de logística de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$y = A2 + (A1 - A2) / (1 + (x / IC50)^p)$$

10 donde y es el % de inhibición en la concentración de inhibidor, x. A1 es el valor más bajo de inhibición, esto es, 0%, y A2 el valor máximo de inhibición, esto es 100%. El exponente, p, es el coeficiente de Hill. El ajuste de curvas se llevó a cabo con la rutina de regresión no lineal del software de análisis Origin 7.5SR6 (OriginLab Corporation).

Tabla 1

Ejemplo	IC50 (µM)		Ejemplo	IC50 (µM)
1	0.81		94	0.0021
2	7.67		95	0.485
3	2.26		96	0.291
4	7.6		97	1.9
5	4.5		98	3.8
6	0.0002		99	7.0
7	2.03		100	0.642
8	2.64		101	0.07
9	9.12E-05		102	4.0
10	0.03		103	0.299
11	12.2		104	0.113
12	1.37		105	0.168
13	0.15		106	0.415
14	0.32		107	1.8
15	0.23		108	0.798
16	0.15		109	1.3
17	0.098		110	0.249
18	1.1		111	2.1
19	0.07		112	0.229
20	7.4		113	5.8
21	2.54		114	0.03
22	1.7		115	0.0033
23	0.009		116	0.197

ES 2 542 764 T3

Ejemplo	IC50 (µM)		Ejemplo	IC50 (µM)
24	0.238		117	0.152
25	0.109		118	0.183
26	0.019		119	0.289
27	0.021		120	0.223
28	0.343		121	0.369
29	0.248		122	0.752
30	0.204		123	15.8
31	0.143		124	0.071
32	0.041		125	0.036
33	0.262		126	0.67
34	0.046		127	0.016
35	3.9		128	0.301
36	0.000134		129	0.244
37	5.3		130	0.067
38	0.019		131	0.009
39	0.634		132	0.071
40	0.009		133	0.196
41	0.108		134	1.1
42	0.145		135	0.089
43	0.113		136	0.024
44	0.215		137	0.127
45	0.045		138	62.7
46	1.1		139	0.0049
47	3.2		140	0.0046
48	35.5		141	0.0012
49	0.679		142	2.24E-05
50	0.739		143	0.0026
51	7		144	42.4
52	5.7		145	0.0002
53	3.6		146	0.00004
54	1.8		147	0.0001

ES 2 542 764 T3

Ejemplo	IC50 (µM)		Ejemplo	IC50 (µM)
55	6.3		148	0.00003
56	4.4		149	0.0078
57	0.144		150	0.01
58	3.8		151	0.013
59	0.209		152	0.004
60	0.379		153	0.016
61	0.046		154	0.002
62	0.681		155	0.003
63	0.011		156	0.00092
64	0.014		157	0.002
65	0.029		158	0.004
66	0.325		159	0.007
67	0.06		160	0.02
68	0.034		161	0.004
69	1.6		162	0.005
70	4.1		163	0.005
71	0.19		164	1.2
72	0.937		165	0.006
73	0.114		166	0.0002
74	0.595		167	0.0002
75	0.0031		168	0.0001
76	0.949		169	0.003
77	0.072		170	0.0097
78	10.1		171	0.026
79	0.166		172	0.06
80	0.117		173	0.0004
81	0.411		174	0.075
82	0.678		175	0.061
83	0.018		176	45.0
84	0.498		177	52.1
85	4.1		178	67.3

Ejemplo	IC50 (μM)		Ejemplo	IC50 (μM)
86	7.5		179	85.8
87	1.3		180	> 100
88	1.8		181	37.0
89	0.006		182	> 100 (38% de inhibición a 100 uM)
90	2.0		183	> 100 (39% de inhibición a 100 uM)
91	0.133			
92	0.867			
93	0.674			

Inhibición *in vivo* de la fuga

Descripción del ensayo

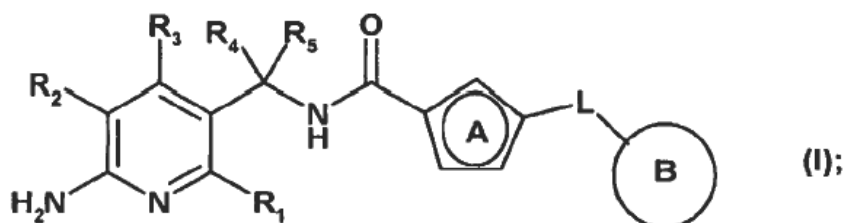
5 Para generación de imágenes de permeabilidad vascular se usó un sistema CRi Maestro 2 (CRi, Woburn, MA 01801 EE.UU.). La temperatura del animal se mantuvo a 37° durante el procedimiento de formación de imágenes usando almohadilla de calentamiento. Se utilizaron para el ensayo ratones hembras (ratón C57BL/6JRj, MA512). El compuesto a ser probado se disolvió en metilcelulosa al 0.5% y se aplicó por vía oral en un volumen de 10 ml/kg (punto en el tiempo 0). Cuarenta minutos más tarde, los animales se anestesiaron utilizando una mezcla de oxígeno (100%) e isoflurano (2%). La anestesia fue administrada mediante una máscara facial. Entonces, el agente de contraste (trazador de infrarrojo cercano desarrollado internamente con base en el colorante de infrarrojo cercano Kodak Xsight 670LSS unido a la albúmina, 2.5 mg/kg/5 ml) se inyectó por vía intravenosa. En el punto de tiempo de 10 50 min, se afeitó la parte posterior del animal y se registró una imagen de referencia. En el punto de tiempo de 60 minutos, se inyectó sulfato de dextrano (8%, 0.05 ml/ sitio de la inyección) por vía intradérmica utilizando una aguja 30G en 4 sitios dispuestos en un patrón rectangular con aproximadamente 10 mm de distancia entre los puntos. 5 minutos después de la inyección de sulfato de dextrano se inició el lapso de tiempo para la formación de imágenes. El intervalo de grabación fue de 5 minutos para un tiempo de grabación total de 15 minutos.

15 Para el análisis de datos, se definieron las regiones de interés para cada uno de los sitios de inyección (ROI2-5) y el área alrededor de los sitios de inyección (ROI1). Para estas y el transcurso del tiempo de la señal de fluorescencia se representó gráficamente y se evaluó estadísticamente para cada grupo experimental como media +/- error estándar de la media.

20 La Figura 1 muestra la fuga vs min después de la inyección de sulfato de dextrano (DX) para el Ejemplo 153 en dosis de 3, 30 y 100 mg/kg po.

Las siguientes son realizaciones adicionales de la invención:

Realización 1: Un compuesto de la fórmula I



25

en donde

R₁ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₈ alquínilo;

C₂₋₆ halogenoalquinilo;

- 5 C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C₁₋₂ alquileo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

R₂ es hidrógeno o fluoro;

R₃ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; o -X₁-R₆;

X₁ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -NH-S(O)₂-; y -S(O)₂-NH-;

- 10 Re es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;

- 15 C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

- 20 o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno; ciano;

- 25 C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino;

- 30 o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de C₁₋₂ alquileo, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un C₃₋₇ cicloalquilo;

o R₄ y R₅ son ambos oxo;

o R₄ y R₅ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;

- 35 A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R₈, y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno;

- 40 cada R₈ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂;

C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;

- 45 C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al grupo A o a través de un C₁₋₂ alquileo o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

- o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático o insaturado no aromático monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₉, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₉ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 5 L es -C(R₁₀)₂-; -O-; -S-; -N(R₁₁)-; -S(O)-; o -S(O)₂-;
- cada R₁₀ independientemente es hidrógeno;
- 10 halógeno; ciano; hidroxil; nitro; amino;
- C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; amino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo;
- C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- 15 C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de un C₁₋₂ alqueno o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- o dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- o dos R₁₀ son ambos oxo;
- 20 o dos R₁₀ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- R₁₁ es hidrógeno;
- C₁₋₆ alquilo;
- o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno o a través de un C₁₋₂ alqueno;
- 25 B es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico fusionado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 30 cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxil; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₂-R₁₃; o -X₃-B₁;
- X₂ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 35 R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- 40 X₃ es enlace o C₁₋₃ alqueno, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 45 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

- cada R_{14} independientemente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{14} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R_{12} en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo no aromático insaturado monocíclico fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{15} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_{15} independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alquilo, o dos R_{15} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 10 o B es un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o policíclico fusionado de tres a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R_{16} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 15 cada R_{16} independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxil; amino; $-C(O)H$; $-C(O)OH$; $-C(O)NH_2$; $-X_4-R_{17}$; o $-X_5-B_2$;
- X_4 es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;
- 20 R_{17} es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} cianoalquilo; C_{1-6} carboxialquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxycarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarboniloxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminocarbonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilamino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminosulfonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminosulfonil- C_{1-6} alquilo; C_{2-6} alqueno; C_{2-6} halogenoalqueno; C_{2-6} alquino; C_{2-6} halogenoalquino;
- 25 X_5 es enlace o C_{1-3} alqueno, en donde un átomo de carbono del C_{1-3} alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; $-S(O)-$; $-S(O)_2-$; amino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo; $-NH-C(O)-$; $-C(O)-NH-$; $-C(O)-O-$; $-O-C(O)-$; $-NH-S(O)_2-$; $-S(O)_2-NH-$; y $-NHC(O)NH-$;
- 30 B_2 es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{18} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- cada R_{18} independiente es halógeno, ciano, C_{1-4} alquilo, C_{1-4} halogenoalquilo, C_{1-4} alcoxi, o C_{1-4} halogenoalcoxi; o dos R_{18} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 35 o dos R_{16} en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático monocíclico fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R_{19} , y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R_{19} independientemente es halógeno, C_{1-4} alquilo o C_{1-4} alcoxi;
- 40 o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo junto con el átomo del anillo al cual están unidos forman un C_{3-7} cicloalquilo; o dos R_{16} en el mismo átomo del anillo son ambos imino, que puede ser sustituido por C_{1-4} alquilo;
- en forma libre o en forma de sal.
- 45 Realización 2: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la realización 1, en donde R_1 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} halogenoalquilo; R_2 es hidrógeno; R_3 es $-X_1-R_6$; X_1 es enlace; y R_6 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} halogenoalquilo.
- Realización 3: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la realización 1, en donde R_1 es C_{1-4} alquilo o C_{1-4} halogenoalquilo; R_2 es hidrógeno; R_3 es $-X_1-R_6$; X_1 es oxígeno; y R_6 es C_{1-6} alquilo; C_{1-6} halogenoalquilo; C_{1-6} cianoalquilo; C_{1-6} carboxialquilo; C_{1-6} hidroxialquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxi- C_{1-4} alcoxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alcoxycarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarboniloxi- C_{1-6} alquilo; C_{1-6} aminoalquilo; C_{1-4} alquilamino- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)amino- C_{1-6} alquilo; aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminocarbonil- C_{1-6} alquilo; di(C_{1-4} alquil)aminocarbonil- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilcarbonilamino- C_{1-6} alquilo; C_{1-4} alquilaminosulfonil- C_{1-6}

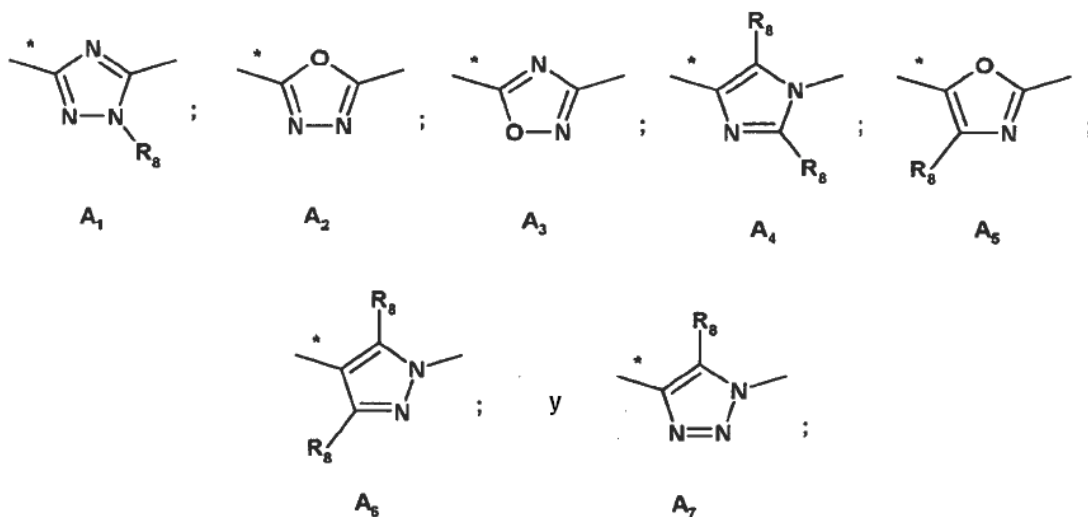
alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonyl-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;

5 o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alqueno, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

10 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo.

Realización 4: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 3, en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno; L es -C(R₁₀)₂-; y cada R₁₀ es hidrógeno.

Realización 5: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 4, en donde A es un sistema de anillo seleccionado de



15 en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R₈ independientemente es hidrógeno; halógeno; C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ halogenoalquilo; C₁₋₄ alcoxi; o C₁₋₄ halogenoalcoxi.

20 Realización 6: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por -X₃-B₁; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o -X₂-R₁₃; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

25 X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno;

R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo;

30 X₃ es enlace o C₁₋₃ alqueno, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

35 cada R₁₄ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo.

- Realización 7: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 5, en donde B es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 5 cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; hidroxilo; amino; -X₂-R₁₃;
- X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno; y amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo.
- 10 Realización 8: Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las realizaciones 1 a 7 el cual es seleccionado de
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencilisoxazol-5-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 1-4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-benciloxazol-2-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(4-metoxibencil)oxazol-4-carboxamida
- 1-4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1 H-pirazol 4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-hidroxil-1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 1-4-(1H-pirazol-1-il)bencil-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(fenilamino)tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-beciltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-tert-butiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)tiazol-4-il) metil)-1 Hpirazol- 4-carboxamida;

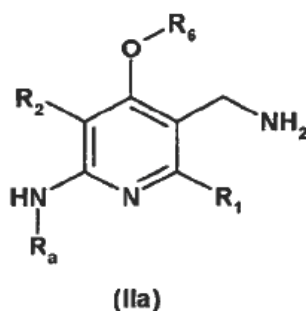
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-indol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((5-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(3-(1 H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(benzofuran-2-ilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 1-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciltiazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-fenoxifuran-2-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-(morfolinosulfonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(6-metilpirazin-2-iloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciloxazol-4-carboxamida;
- 30 1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3- carboxamida;
 N-((6-amino-4-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-morfolinopiridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(2-metoxietil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-3-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(fenoximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-1 H-pirazol- 4-
 carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-carbamoilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-metilquinoxalin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-cianobencil)-1H-indol-3-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-indol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolinometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-ciclopropilureido)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(piridin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(morfolinosulfonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(piperidin-1-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(isopropilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)bencil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 5-(amino(fenil)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-
 carboxamida; 1H-pirrol-3-
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-metil-1H-indol-5-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirimidin-2-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3- carboxamida;
 ácido 2-(4-((4-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)acético;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(cianometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1Hpirazol- 4-
 carboxamida;
 1-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil) bencil)-1 H-pirazol-4-
 carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-1,2,3-triazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-1,2,3-triazol- 4-
 carboxamida;
- 20 N-((6-amino-4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1 H-pirazol-4-
 carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)- 1H-pirazol-4-
 carboxamida;
- 25 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(quinolin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 35 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

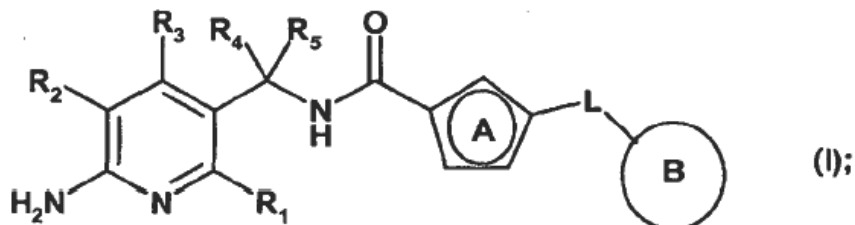
- N-(1-(6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)ciclopropil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol- 4-carboxamida;
- 5 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)-1 H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tíofen-5-il)metil)-1 Hpirazol- 4-carboxamida y
 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida.
- 15 Realización 9: Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8 y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- Realización 10: Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8 y uno o más agentes terapéuticamente activos.
- 20 Realización 11: Un método para inhibir la actividad de la calicreína plasmática en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8.
- Realización 12: Un método para tratar un trastorno o una enfermedad en un sujeto mediada por la calicreína plasmática, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8.
- 25 Realización 13: Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, para uso como un medicamento.
- Realización 14: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la calicreína plasmática.
- 30 Realización 15: Uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las realizaciones 1 a 8, para el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto caracterizada por una actividad anormal de calicreína plasmática.
- Realización 16: Un compuesto de fórmula IIa



en donde R₁, R₂ y R₆ son como se define de acuerdo con la reivindicación 1; y R_a es hidrógeno o un grupo protector amina

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de la fórmula I



en donde

5 R₁ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino; C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al anillo de piridina o a través de un C₁₋₂ alqueno o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

R₂ es hidrógeno o fluoro;

15 R₃ es hidrógeno; halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; o -X₁-R₆; X₁ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -NH-S(O)₂-; y -S(O)₂-NH-;

20 R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;

25 o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alqueno, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;

cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₇ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

30 R₄ y R₅ son cada uno independientemente hidrógeno; ciano;

C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;

C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino;

35 o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de C₁₋₂ alqueno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;

o R₄ y R₅ junto con el átomo de carbono al que se unen forman un C₃₋₇ cicloalquilo;

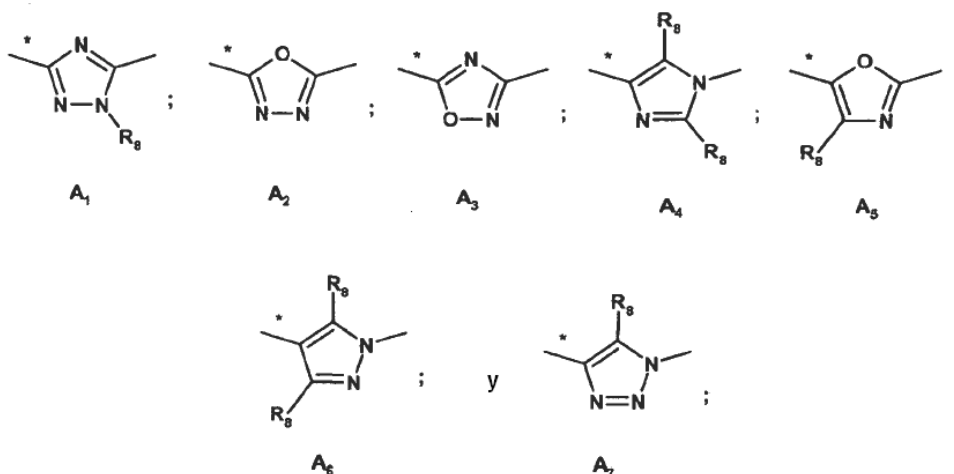
o R₄ y R₅ son ambos oxo;

o R₄ y R₅ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;

- 5 A es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 1 heteroátomo seleccionado de oxígeno y azufre, y en donde el grupo L está unido a un átomo de anillo siendo separado por un átomo de anillo adicional del átomo de anillo al cual está unido el grupo carboxamida, en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez, dos veces o tres veces por R₈, y en donde un sustituyente en un átomo de nitrógeno del anillo puede no ser halógeno;
- cada R₈ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo;
- C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- 10 C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino; o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al grupo A o a través de un C₁₋₂ alqueno o un oxígeno, y en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- 15 o dos R₈ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático o insaturado no aromático monocíclico fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₉, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y
- 20 en donde cada R₉ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi, o dos R₉ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- L es -C(R₁₀)₂-; -O-; -S-; -N(R₁₁)-; -S(O)-; o -S(O)₂-;
- cada R₁₀ independientemente es hidrógeno;
- halógeno; ciano; hidroxilo; nitro; amino;
- 25 C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; amino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo;
- C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ halogenoalcoxi; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alcoxi; C₁₋₆ alquilamino; di(C₁₋₆ alquil)amino;
- 30 o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al metileno o a través de un C₁₋₂ alqueno o un oxígeno, y
- en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede ser sustituido una vez o más de una vez por halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- o dos R₁₀ junto con el átomo de carbono al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- o dos R₁₀ son ambos oxo;
- o dos R₁₀ son ambos imino; que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- 35 R₁₁ es hidrógeno;
- C₁₋₆ alquilo;
- o C₃₋₇ cicloalquilo, en donde un átomo de carbono puede ser reemplazado por un átomo de oxígeno, en donde el C₃₋₇ cicloalquilo puede estar unido directamente al átomo de nitrógeno o a través de un C₁₋₂ alqueno;
- 40 B es un sistema de anillo aromático monocíclico o policíclico fusionado de cinco a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 45 cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₂-R₁₃; o -X₃-B₁;

- X₂ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 5 R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;
- C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- 10 X₃ es enlace o C₁₋₃ alqueno, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 15 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- cada R₁₄ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- 20 o dos R₁₂ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo monocíclico insaturado no aromático fusionado de cinco a siete miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₅, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₁₅ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ alcoxiC₁₋₄ alquilo
- 25 o dos R₁₅ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o B es un sistema de anillo no aromático saturado o insaturado monocíclico o policíclico fusionado de tres a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₆, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 30 cada R₁₆ independientemente es halógeno; ciano; nitro; hidroxilo; amino; -C(O)H; -C(O)OH; -C(O)NH₂; -X₄-R₁₇; o -X₅-B₂;
- X₄ es seleccionado del enlace; carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 35 R₁₇ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;
- 40 C₂₋₆ alqueno; C₂₋₆ halogenoalqueno; C₂₋₆ alquino; C₂₋₆ halogenoalquino;
- X₅ es enlace o C₁₋₃ alqueno, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alqueno puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de carbonilo; oxígeno; azufre; -S(O)-; -S(O)₂-; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo; -NH-C(O)-; -C(O)-NH-; -C(O)-O-; -O-C(O)-; -NH-S(O)₂-; -S(O)₂-NH-; y -NHC(O)NH-;
- 45 B₂ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₈, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 50 cada R₁₈ independiente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₈ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;

- o dos R₁₆ en átomos de anillo adyacentes forman junto con dichos átomos de anillo un sistema de anillo aromático monocíclico fusionado de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillos puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₉, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno; y en donde cada R₁₉ independientemente es halógeno, C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ alcoxi;
- o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo;
- o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo junto con el átomo del anillo al cual están unidos forman un C₃₋₇ cicloalquilo;
- o dos R₁₆ en el mismo átomo del anillo son ambos imino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- 10 en forma libre o en forma de sal o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
2. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo; R₂ es hidrógeno; R₃ es -X₁-R₆; X₁ es enlace; y R₆ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 15 3. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1, en donde R₁ es C₁₋₄ alquilo o C₁₋₄ halogenoalquilo; R₂ es hidrógeno; R₃ es -X₁-R₆; X₁ es oxígeno; y
- R₆ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo; C₁₋₆ cianoalquilo; C₁₋₆ carboxialquilo; C₁₋₆ hidroxialquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₄ alcoxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alcoxycarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarboniloxi-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ aminoalquilo; C₁₋₄ alquilamino-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)amino-C₁₋₆ alquilo; aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminocarbonil-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilcarbonilamino-C₁₋₆ alquilo; C₁₋₄ alquilaminosulfonil-C₁₋₆ alquilo; di(C₁₋₄ alquil)aminosulfonil-C₁₋₆ alquilo;
- 20 C₂₋₆ alquenilo; C₂₋₆ halogenoalquenilo; C₂₋₆ alquinilo; C₂₋₆ halogenoalquinilo;
- o R₆ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o no aromático insaturado y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede estar unido directamente al grupo X₁ o a través de un C₁₋₂ alquileo, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₇, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 25 cada R₇ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi;
- o dos R₇ en el mismo átomo del anillo ambos son oxo, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 30 4. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde R₄ y R₅ son cada uno hidrógeno; L es -C(R₁₀)₂; y cada R₁₀ es hidrógeno, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
5. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde A es un sistema de anillo seleccionado de
- 35



en donde el enlace marcado con el asterisco está unido al grupo carboxamida y en donde cada R₈ independientemente es hidrógeno; halógeno; C₁₋₄ alquilo; C₁₋₄ halogenoalquilo; C₁₋₄ alcoxi; o C₁₋₄ halogenoalcoxi, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.

- 5 6. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde B es un sistema de anillo aromático monocíclico de cinco a seis miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo es sustituido una vez por -X₃-B₁; y en donde el sistema de anillo puede ser adicionalmente sustituido una vez o más de una vez por halógeno; ciano; hidroxilo; amino; o -X₂-R₁₃; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 10 X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno;
- R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo;
- X₃ es enlace o C₁₋₃ alquileo, en donde un átomo de carbono del C₁₋₃ alquileo puede ser reemplazado por un grupo seleccionado de oxígeno; azufre; amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- 15 B₁ es un sistema de anillo monocíclico de tres a siete miembros que puede ser aromático, saturado o insaturado no aromático y que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, en donde el sistema de anillo puede a su vez ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₄, y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- 20 cada R₁₄ independientemente es halógeno, ciano, C₁₋₄ alquilo, C₁₋₄ halogenoalquilo, C₁₋₄ alcoxi, o C₁₋₄ halogenoalcoxi; o dos R₁₄ en el mismo átomo del anillo son ambos oxo, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 25 7. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde B es un sistema de anillo aromático bicíclico fusionado de nueve a diez miembros que puede contener de 1 a 4 heteroátomos seleccionados de nitrógeno, oxígeno y azufre, en donde el sistema de anillo puede contener no más de 2 átomos de oxígeno y no más de 2 átomos de azufre, y en donde el sistema de anillo puede ser sustituido una vez o más de una vez por R₁₂; y en donde un sustituyente en un nitrógeno en un sistema de anillo heterocíclico puede no ser halógeno;
- cada R₁₂ independientemente es halógeno; ciano; hidroxilo; amino; -X₂-R₁₃;
- X₂ es seleccionado del enlace; oxígeno; y amino, que puede ser sustituido por C₁₋₄ alquilo;
- R₁₃ es C₁₋₆ alquilo; C₁₋₆ halogenoalquilo, en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
- 30 8. Un compuesto de fórmula I de acuerdo con la reivindicación 1 el cual es seleccionado de
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1-metil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencilisoxazol-5-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1,3,4-oxadiazol-2-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-bencil-1,2,4-oxadiazol-5-carboxamida;
- 35 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-benciloxazol-2-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(4-metoxibencil)oxazol-4-carboxamida
- 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)-3-metoxibencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 40 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-hidroxil-1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-metoxi-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-4-(ciclohexiloxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(hidroximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dioxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-4-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-imidazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(fenilamino)tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-2-feniltiazol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-benciltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-tert-butiltiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-(2-(dimetilamino)-2-oxoetil)tiazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(imidazo[1,2-a]piridin-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzofuran-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-((1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-indol-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((5-feniloxazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianofenilsulfonil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 25 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-(benzofuran-2-ilmetil)-2H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 1-(4-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- 30 1-(3-((1H-imidazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciltiazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-fenoxifuran-2-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-3-metil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(furan-2-ilmetil)-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(1-feniletil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-(morfolinosulfonil)-1H-pirrol-2-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,6-difluorobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-bencil-4-metiltiazol-5-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(6-metilpirazin-2-iloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-benciloxazol-4-carboxamida;
 1-(4-((1H-1,2,4-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 10 N-((6-amino-4-(2-metoxietoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-1-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(2-oxopirrolidin-1-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 1-(4-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 1-(3-(1H-pirazol-1-il)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirrolidin-1-il)bencil)-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-morfolinopiridin-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(2-metoxietil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2,5-dimetil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,5-dimetoxibencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-4-metil-1-(fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2,3-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-4-metil-1H-pirrol-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-metil-5-((1-oxoisoquinolin-2(1H)-il)metil)furan-3-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(trifluorometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-cianobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-fluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metilpiridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(ciclohexilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(fenoximetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-metil-1,2,4-oxadiazol-5-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2,4-difluorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(benciloxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]dioxepin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida; 4-
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-clorobencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metiliazol-4-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(piridin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-(hidroximetil)piridin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-feniletil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-carbamoilbencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d][1,3]dioxol-5-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-metilquinoxalin-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]tiazol-2-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(benzo[d]isoxazol-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(2-cianobencil)-1H-indol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-indol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-2,5-dimetil-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolinometil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3-ciclopropilureido)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-5-bencil-1H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(piridin-4-il)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(morfolinosulfonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(fenilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(pirrolidin-1-ilmetil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(piperidin-1-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(isopropilcarbamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(morfolin-4-carbonil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(1-metil-1H-pirazol-3-ilcarbamoil)bencil)-1 H-pirazol- 4-carboxamida;
- 5-(amino(fenil)metil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1 H-1,2,4-triazol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(bifenil-4-ilmetil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-3-(4-fenoxibencil)-1H-1,2,4-triazol-5-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(bifenil-4-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(5-clorotiofen-2-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-metoxifenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-ilsulfonil)-1 H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(1-metil-1H-indol-5-ilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(3-(pirimidin-2-il)fenilsulfonil)-1H-pirrol-3-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)fenilsulfonil)-1 H-pirrol- 3-carboxamida;
- 15 ácido 2-(4-((4-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metilcarbamoil)-1H-pirazol-1-il)metil)fenoxi)acético;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-(cianometoxi)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2-metil-4-(oxazol-2-ilmetoxi)piridin-3-il)metil)-1-bencil-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 Hpirazol- 4-carboxamida;
- 1-(4-((1H-1,2,3-triazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2,5-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-1H-pirazol-1-il)metil) bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 25 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopirrolidin-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-bencil-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 1-(4-((1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((4-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
- 30 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((5-metil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1H-1,2,3-triazol- 4-carboxamida;
- N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((3,5-dimetil-1H-pirazol-1-il)metil)bencil)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
- N-((6-amino-4-(3,3-dimetil-2-oxobutoxi)-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1H-pirazol- 4-carboxamida;
- 35 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-(2-metoxietil)-1,2,3,4-tetrahidroquinolin-7-il)metil)- 1H-pirazol-4-carboxamida;
- N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[b][1,4]oxazin-6-il)metil)- 1H-pirazol-4-carboxamida;

- N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1-metil-1,2,3,4-tetrahydroquinolin-7-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-(quinolin-3-ilmetil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
- 5 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-metilquinolin-3-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-cloroquinolin-2-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
- 10 N-((6-amino-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2,5,7-trimetilquinolin-3-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-fluoro-4-(trifluorometil)quinolin-2-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((6-metoxinaftalen-2-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-(1-(6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)ciclopropil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-benzo[d]imidazol-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
- 15 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2,3-trimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-1,2,3-triazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(4-((2-oxopiridin-1(2H)-il)metil)bencil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,2-dimetil-1H-indol-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilimidazo[1,2-a]piridin-6-il)metil)-1H-pirazol-4- carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-2-((2-metilquinolin-6-il)metil)oxazol-4-carboxamida;
- 20 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((7-aminotieno[2,3-c]piridin-5-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-(naftalen-2-ilmetil)-1 H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-Amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((3-cloroquinolin-6-il)metil)-1H-pirazol-4-carboxamida;
 N-((6-amino-2,4-dimetilpiridin-3-il)metil)-1-((1,1-dioxido-2,3-dihidrobenzo[b]tiofen-5-il)metil)-1 H-pirazol-4-
 carboxamida y
- 25 N-((6-Amino-4-cloro-2-metilpiridin-3-il)metil)-1-((2-metilquinolin-6-il)metil)-1 H-1,2,3-triazol-4-carboxamida,
 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable.
9. Una composición farmacéutica que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables.
- 30 10. Una combinación que comprende una cantidad terapéuticamente efectiva del compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable y uno o más agentes terapéuticamente activos.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para inhibir la actividad de la calicreína plasmática en un sujeto, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.
- 35 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable para uso en un método para tratar un trastorno o una enfermedad en un sujeto

mediada por la calicreína plasmática, en donde el método comprende administrar al sujeto una cantidad terapéuticamente efectiva de dicho compuesto.

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso como un medicamento.

5 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto mediada por la calicreína plasmática.

10 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, para uso en el tratamiento de un trastorno o enfermedad en un sujeto que se caracteriza por una actividad anormal de la calicreína plasmática.

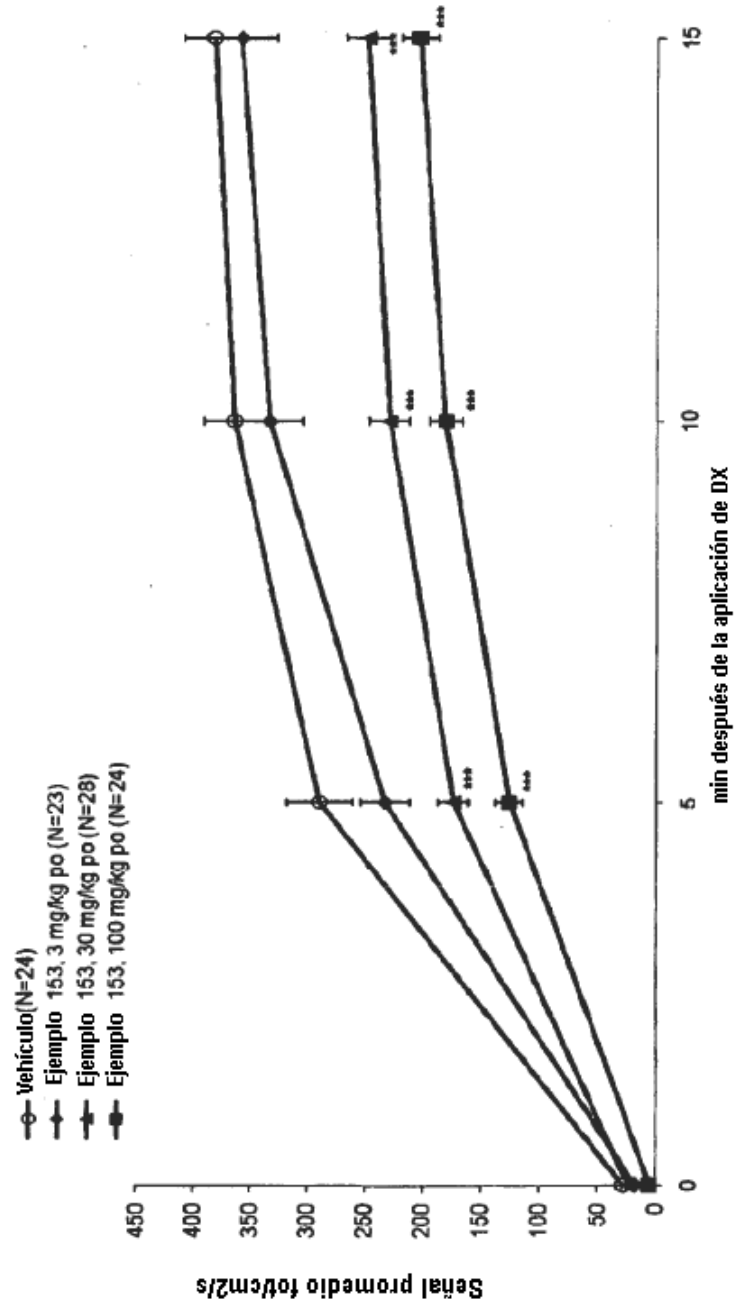


Figura 1