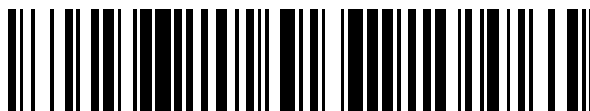


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 693 718**

51 Int. Cl.:

**C07D 401/14** (2006.01) **A61K 31/4436** (2006.01)  
**C07D 213/81** (2006.01) **A61P 25/28** (2006.01)  
**C07D 401/04** (2006.01)  
**C07D 401/12** (2006.01)  
**C07D 405/04** (2006.01)  
**C07D 409/04** (2006.01)  
**C07D 413/04** (2006.01)  
**C07D 417/04** (2006.01)  
**C07D 417/12** (2006.01)  
**A61K 31/4427** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.11.2014 PCT/US2014/063666**  
 87 Fecha y número de publicación internacional: **14.05.2015 WO15069593**  
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.11.2014 E 14802989 (5)**  
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.09.2018 EP 3066092**

54 Título: **Derivados de piridina sustituidos útiles como inhibidores de GSK-3**

30 Prioridad:

**06.11.2013 US 201361900547 P**

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

**13.12.2018**

73 Titular/es:

**BRISTOL-MYERS SQUIBB COMPANY (100.0%)  
Route 206 and Province Line Road  
Princeton, NJ 08543, US**

72 Inventor/es:

**LUO, GUANGLIN;  
CHEN, LING;  
DUBOWCHIK, GENE M.;  
JACUTIN-PORTE, SWANEE E.;  
SIVAPRAKASAM, PRASANNA y  
MACOR, JOHN E.**

74 Agente/Representante:

**VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro**

ES 2 693 718 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

Derivados de piridina sustituidos útiles como inhibidores de GSK-3

5 La descripción se refiere generalmente a compuestos de fórmula I, incluidas sus sales, así como a composiciones y métodos de uso de los compuestos. Los compuestos inhiben GSK-3 y pueden ser útiles para el tratamiento de diferentes trastornos del sistema nervioso central.

10 GSK-3 es una serina/transporta quinasa dirigida a prolina que realiza la fosforilación de múltiples sustratos proteicos. Muchas de estas proteínas están implicadas en la regulación de numerosas funciones celulares diferentes, que incluyen el metabolismo, diferenciación, proliferación y apoptosis. GSK-3 está constitutivamente activa, donde su nivel de actividad base está modulado positivamente por la fosforilación de Tyr216/219, dependiendo de la isoforma. GSK-3 tiene un perfil de selectividad de sustrato único que se puede distinguir por la fuerte preferencia por la presencia de un resto fosforilado situado óptimamente cuatro aminoácidos hacia el extremo C de la fosforilación de GSK-3. Muy frecuentemente, la actividad de GSK-3 está asociada con la inducción de una pérdida de la función de sustrato, de forma que la inhibición de GSK-3 frecuentemente da como resultado un aumento de la actividad del sustrato posterior.

20 GSK-3 existe en dos isoformas, GSK-3 $\alpha$  (51 kDa) y GSK-3 $\beta$  (47 kDa), que comparten un 84 % de identidad global y más de un 98 % de identidad con sus correspondientes dominios catalíticos. Ambas isoformas primarias están expresadas de forma ubicua, donde se observan elevados niveles en el cerebro, particularmente en la corteza y el hipocampo. En la mayoría de áreas cerebrales, GSK-3 $\beta$  es la isoforma predominante. Sin embargo, algunos estudios sugieren que GSK-3 $\alpha$  y GSK-3 $\beta$  comparten funciones muy similares que incluso podrían ser redundantes en numerosos procesos celulares. La actividad de GSK-3 $\beta$  se reduce significativamente mediante la fosforilación de la Ser9 en el dominio del extremo N, muy especialmente mediante la proteína quinasa B (PKB o AKT). Se ha propuesto que esta ruta inhibitoria da como resultado la neuroprotección, neurogénesis, y resultados favorables después del tratamiento farmacológico de varios trastornos del estado de ánimo.

30 la patología de la enfermedad de Alzheimer (EA) está principalmente asociada con la formación de placas de beta-amiloide (A $\beta$ ), las formas solubles de A $\beta$  tales como A $\beta$ 1-42 que están asociadas con una mayor toxicidad neuronal, y ovillos neurofibrilares (NFT). Existen evidencias que sugieren que determinados mecanismos patológicos de la EA, como A $\beta$ 1-42, produce un aumento de la actividad de GSK-3 en el cerebro. Una consecuencia principales de esta desregulación es la hiperfosforilación de la proteína tau asociada a los microtúbulos. Esta función de GSK-3 se ha demostrado tanto en cultivos celulares como en estudios *in vivo* que investigaban la formación de tau y NFT. Tau hiperfosforilada se desacopla de los microtúbulos, dando como resultado una desestabilización estructural de los microtúbulos, con efectos negativos paralelos sobre las estructuras intracelulares y los mecanismos de transporte. Además, la tau hiperfosforilada no complejada se ensambla en filamentos helicoidales emparejados (PHF) que se agregan para producir los NFT estereotípicos intracelulares asociados con la EA. Otras consecuencias patológicas potenciales de la sobreactivación de GSK-3 incluyen la neuroinflamación y la apoptosis neuronal. Además, se ha demostrado que GSK-3 está implicada en mecanismos subyacentes de la memoria y el aprendizaje, y una desregulación de la función de GSK-3 puede explicar algunos de los déficits cognitivos iniciales observados en la EA.

45 También se sabe que GSK-3 tiene un papel fundamental en el metabolismo de la glucosa, y se identificó por vez primera como la enzima responsable de realizar la fosforilación inhibitoria de la glicógeno sintasa, cuyo resultado es reducir el índice de conversión de la glucosa en glicógeno, dando lugar a niveles elevados de glucosa en sangre. Esta función de la GSK-3 se controla mediante la insulina. La unión de la insulina a su receptor conduce indirectamente a la activación de AKT y la posterior fosforilación inhibitoria de Ser9 en GSK-3.

50 Estos resultados y observaciones sugieren que la modulación de la actividad de GSK-3 sería de utilidad en el tratamiento de los aspectos tanto neuropatológicos y sintomáticos de la enfermedad de Alzheimer, así como de otras enfermedades neurodegenerativas. Estas incluyen, aunque no de forma limitativa, tauopatías (por ejemplo, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick), enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ictus, enfermedad de Huntington, neuropatías periféricas, lesión cerebral traumática, traumatismo de la médula espinal, y demencias vasculares.

60 Los compuestos que inhiben GSK-3 también pueden ser de utilidad en el tratamiento de diabetes, enfermedades inflamatorias tales como artritis reumatoide y osteoartritis, depresión resistente a tratamiento, esquizofrenia, trastorno bipolar, depresión maniaca, osteoporosis, cardioprotección, y diferentes cánceres tales como gliomas, cáncer de pulmón no microcítico, cáncer pancreático, cáncer de mama, leucemia de linfocitos T o B, y mieloma múltiple.

65 Recientes revisiones de las funciones de GSK-3, potenciales aplicaciones terapéuticas, y otros compuestos que inhiben la enzima, se relacionan a continuación:

Kaidanovich-Beilin O and Woodgett JR (2011) GSK-3: functional insights from cell biology and animal models.

*Front. Mol Neurosci.* 4:40. doi: 10.3389/fnmol.2011.00040.

"Glycogen Synthase Kinase 3 (GSK-3) and Its Inhibitors", Martínez, Ana / Castro, Ana / Medina, Miguel (eds.), John Wiley y Sons (2006).

5 Gentles, RG, Hu, S. y Dubowchik, GM (2009) Recent Advances en the Discovery of GSK-3 Inhibitors and a Perspective on their Utility for the El tratamiento de Alzheimer's Disease. *Annual Reports en Medicinal Chemistry* 44, 3-26.

10 Registro de base de datos (en línea), Chemical Abstracts Service, Columbus, Ohio, EE.UU. 24/01/2010, XP002734055, recuperado de la base de datos del STN con el n.º de referencia 1203187-94-3, describe derivados de isonicotinamida.

15 Yoshida et al., "MexAB-OprM specific efflux pump inhibitors en *Pseudomonas aeruginosa*. Parte 7: Highly soluble and en vivo active quaternary amonio analogue D13-9001, a potential preclinical candidate", *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, Vol. 15, Fascículo 22, 2007, p. 7087 a 7097, describe derivados de piridopirimidina y su capacidad para potenciar la actividad de Levofloxacina y Aztreonam en *Pseudomonas aeruginosa*.

20 El documento WO 2009/007751 A2 describe derivados de morfolina y su uso en terapia, por ejemplo en el tratamiento de enfermedades proliferativas tales como cáncer.

El documento US 2007/225292 A1 describe derivados diamidoaromáticos y su uso en terapia, en particular con respecto al alivio del dolor.

25 El documento US 2005/065151 A1 describe derivados de tiazolopiridina y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer, depresión, enfermedad de Parkinson, y ADHD.

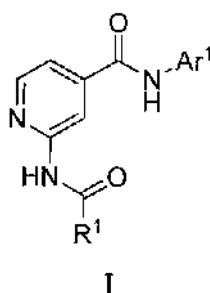
El documento WO 2007/022305 A2 describe derivados de 2-aminoimidazopiridina y su uso en el tratamiento de trastornos mediados por la función del receptor A<sub>2a</sub>, incluidas enfermedades neurodegenerativas.

30 El documento WO 2012/116586 A1 describe derivados de 2-aminotiazol y su uso en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

35 La invención proporciona ventajas técnicas, por ejemplo, los compuestos son novedosos inhibidores de GSK-3, y pueden ser útiles para el tratamiento de varios trastornos del sistema nervioso central. Además, los compuestos proporcionan ventajas para usos farmacéuticos, por ejemplo, con respecto a uno o más de sus mecanismos de acción, unión, eficacia de inhibición, objetivo de selectividad, solubilidad, perfiles de seguridad o biodisponibilidad.

#### Descripción de la invención

40 El alcance de la invención se define en las reivindicaciones. Por lo tanto, la invención reivindicada se refiere a un compuesto de fórmula I



45 donde:

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo, dialquilcicloalquilo, fenilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo, o cetocicloalquilo;

50 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo;

55 o N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) tomados conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, o

azabicycloheptano, y está sustituido con 0-4 sustituyentes halo o alquilo;

Ar<sup>1</sup> es 3-piridinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (hidroxil)haloalquilo, alcoxialquilo, alquilo (N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)), bencilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxil, alcoxi, haloalcoxi, (hidroxil)alcoxi, (alcoxi)alcoxi, (cicloalquil)alcoxi, fenoxi, alquilcarbonilo, (haloalquil)carbonilo, fenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, acetamido, N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) y Ar<sup>2</sup>; y

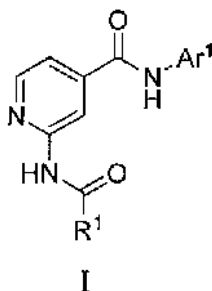
Ar<sup>2</sup> es fenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, o quinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, y N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>);

en la que "alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 átomos de carbono; "alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace; "cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico compuesto por de 3 a 7 átomos de carbono;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

La invención abarca compuestos de la invención, incluyendo sales farmacéuticamente aceptables, composiciones farmacéuticas, y su uso para tratar trastornos relacionados con los niveles de taquiquininas o serotonina o ambos.

En otro aspecto, se divulga un compuesto de fórmula I



donde:

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo, alquilcicloalquilo, dialquilcicloalquilo, fenilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo, o cetocicloalquilo;

R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;

R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo;

o N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) tomados conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino, o azabicycloheptano, y está sustituido con 0-4 sustituyentes halo o alquilo;

Ar<sup>1</sup> es 4-pirrazolilo, 5-imidazolilo, 4-tiazolilo, 3-piridinilo, 5-pirimidinilo, 4-pirazinilo, 2-benzotiazolilo, 2-azabenzotiazolilo, 3-quinolinilo, 3-isoquinolinilo, o 3-tetrahidroisoquinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (hidroxil)haloalquilo, alcoxialquilo, alquilo (N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>)), bencilo, alquenilo, cicloalquilo, hidroxil, alcoxi, haloalcoxi, (hidroxil)alcoxi, (alcoxi)alcoxi, (cicloalquil)alcoxi, fenoxi, alquilcarbonilo, (haloalquil)carbonilo, fenilcarbonilo, alcoxicarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, acetamido, N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) y Ar<sup>2</sup>; y

Ar<sup>2</sup> es fenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, o quinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, y N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>);

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención donde R<sup>1</sup> es isopropilo, haloisopropilo, ciclopropilo, halociclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, fenilciclopropilo, ciclobutilo, halociclobutilo, dimetilciclobutilo, hidroxiciclobutilo, cetociclobutilo, ciclopentilo, halociclopentilo, hidroxiciclopentilo, o cetociclopentilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención donde  $R^1$  es ciclopropilo.

Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención donde  $Ar^2$  es fenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo, o  $N(R^2)(R^3)$ .

Para un compuesto de la invención, el alcance de cualquier caso de un sustituyente variable, incluidos  $R^1$ ,  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $Ar^1$ , y  $Ar^2$ , puede usarse independientemente con el alcance de cualquier otro caso de un sustituyente variable. Por tanto, la invención incluye combinaciones de los diferentes aspectos.

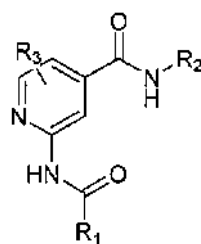
A menos que se especifique otra cosa, estos términos tienen los siguientes significados. "Halo" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 1 a 6 carbonos. "Alquenilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un doble enlace. "Alquinilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por 2 a 6 carbonos con al menos un triple enlace. "Cicloalquilo" significa un sistema anular monocíclico compuesto por 3 a 7 carbonos. "Haloalquilo" y "haloalcoxi" incluyen todos los isómeros halogenados de monohalo a perhalo. Los términos con un resto hidrocarburo (por ejemplo, alcoxi) incluyen isómeros lineales y ramificados para la porción de hidrocarburo. "Arilo" significa un grupo hidrocarburo aromático monocíclico o bicíclico que tiene de 6 a 12 átomos de carbono, o un sistema anular condensado bicíclico en el que uno o ambos anillos son un grupo fenilo. Los sistemas de anillo condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado a un anillo carbocíclico, aromático o no aromático, de cuatro a seis miembros. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, aunque no de forma limitativa, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. "Heteroarilo" significa un sistema anular aromático monocíclico de 5 a 7 miembros o bicíclico de 8 a 11 miembros con 1-5 heteroátomos seleccionados independientemente de nitrógeno, oxígeno y azufre. Los términos parentético y multiparentético están destinados a aclarar las relaciones de enlace a los expertos en la materia. Por ejemplo, un término como (alquil(R)) significa un sustituyente alquilo adicionalmente sustituido con el sustituyente R. La invención incluye todas las formas de sal farmacéuticamente aceptables de los compuestos. Las sales farmacéuticamente aceptables son aquellas en las que los contraiones no contribuyen significativamente a la actividad fisiológica o a la toxicidad de los compuestos y, como tales, funcionan como equivalentes farmacológicos. Estas sales se pueden preparar de acuerdo con técnicas orgánicas comunes que emplean reactivos disponibles en el mercado. Algunas formas de sales aniónicas incluyen acetato, acistrato, besilato, bromuro, cloruro, citrato, fumarato, glucuronato, bromhidrato, clorhidrato, yodhidrato, yoduro, lactato, maleato, mesilato, nitrato, pamoato, fosfato, succinato, sulfato, tartrato, tosilato y xinofoato. Algunas formas de sales catiónicas incluyen amonio, aluminio, benzatina, bismuto, calcio, colina, dietilamina, dietanolamina, litio, magnesio, meglumina, 4-fenilciclohexilamina, piperazina, potasio, sodio, trometamina y cinc.

Algunos de los compuestos de la invención pueden contener al menos un átomo de carbono asimétrico, un ejemplo de lo cual se muestra a continuación. La invención incluye todas las formas farmacéuticamente aceptables de los compuestos, incluidos isómeros tanto mezclados como separados. Las mezclas de estereoisómeros se pueden separar en isómeros individuales por métodos conocidos en la técnica.

La invención pretende incluir todos los isótopos de átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. Los isótopos de carbono incluyen C y  $^{14}C$ . Los compuestos marcados isotópicamente de la invención se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la técnica o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente adecuado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Dichos compuestos pueden tener diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la actividad biológica. En el caso de los isótopos estables, dichos compuestos pueden tener el potencial de modificar favorablemente las propiedades biológicas, farmacológicas o farmacocinéticas.

#### Métodos de síntesis

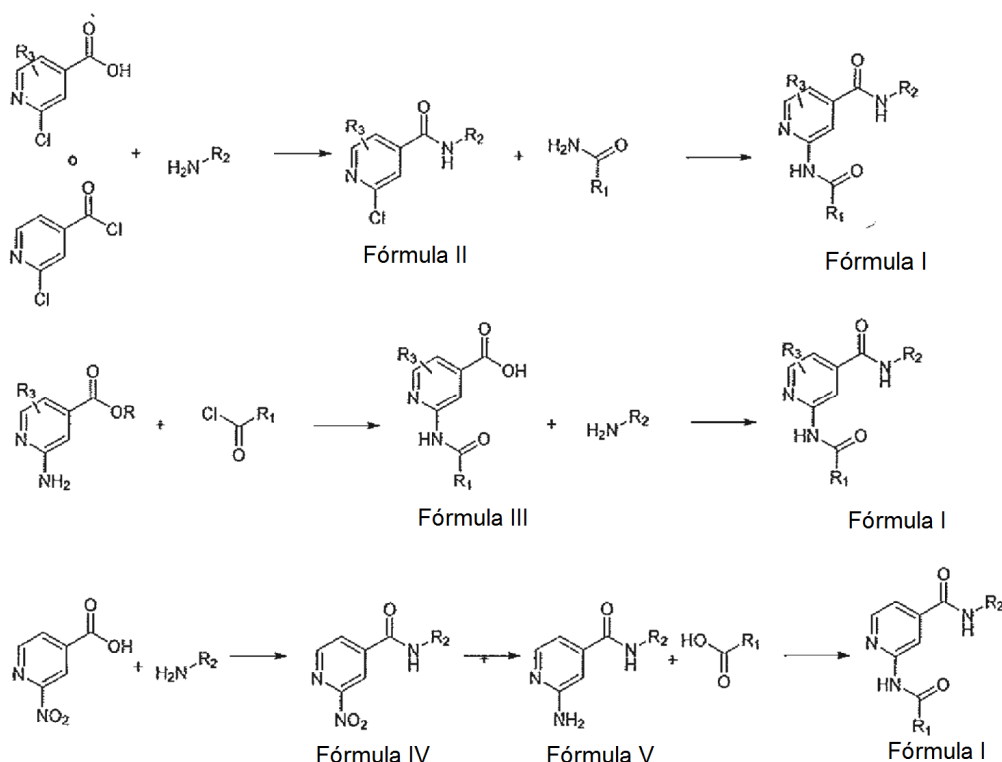
Los compuestos de Fórmula I se pueden preparar mediante métodos conocidos en la técnica, incluyendo los descritos a continuación y que incluyen variaciones dentro de la experiencia de la técnica. Algunos reactivos e intermedios son conocidos en la técnica. Se pueden preparar otros reactivos e intermedios mediante métodos conocidos en la técnica usando materiales fácilmente disponibles. Las variables (por ejemplo, los sustituyentes "R" numerados) usados para describir la síntesis de los compuestos están destinados solo a ilustrar cómo fabricar los compuestos y no deben confundirse con las variables usadas en las reivindicaciones o en otras secciones de la memoria descriptiva. Los siguientes métodos son para fines ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la invención. Los esquemas abarcan variaciones razonables conocidas en la técnica.



Fórmula I

- 5 Los compuestos de Fórmula I se pueden sintetizar mediante el siguiente esquema general. Partiendo del ácido 2-cloro-isonicotínico o del dicloruro de ácido isonicotínico, reacción con muchas aminas comercialmente disponibles o preparadas puede dar las 2-cloro-isonicotinamidas de fórmula II. La reacción de compuestos de Fórmula II con varias amidas primarias puede dar como resultado los compuestos de Fórmula I. La acilación directa del éster de del ácido 2-amino-isonicotínico con varios cloruros de ácido, seguido por hidrólisis, puede dar como resultado los intermediarios ácidos de Fórmula III, que después de una reacción de formación de la amida con diferentes aminas, comerciales o preparadas, también puede conducir a los compuestos de Fórmula I deseados.
- 10

Esquema general I:



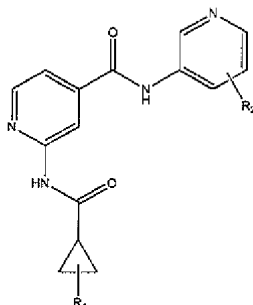
15

#### Métodos biológicos

- El ensayo de la quinasa se realizó en placas de 384 pocillos. El volumen final del ensayo era de 30  $\mu$ l preparado a partir de adiciones de 15  $\mu$ l de enzima, sustratos (péptido fluoresceinado FL-KRREILSRRP[ps]ERYR-NH2 y ATP) y compuestos de ensayo en el tampón de ensayo (HEPES 100 mM pH 7,4, MgCl<sub>2</sub> 10 mM, beta-glicerol fosfato 25 mM, Brij35 al 0,015 % y DTT 0,25 mM). La reacción se incubó a temperatura ambiente durante 20 horas y se terminaron añadiendo 45  $\mu$ l de EDTA 35 mM a cada muestra. La mezcla de reacción se analizó en un instrumento Caliper LabChip3000 (Caliper, Hopkinton, MA) mediante separación electroforética del sustrato no fosforilado y del producto fosforilado. Se calcularon los datos de la inhibición mediante comparación de las reacciones del control sin enzimas para una inhibición del 100 %, y las reacciones solo con vehículo para una inhibición del 0 %. La concentración final de los reactivos en el ensayo fueron GSK3 $\alpha$  o GSK3 $\beta$  250 pM, ATP 20 mM, FL-KRREILSRRP[ps]ERYR-NH2 1,5  $\mu$ M, y DMSO al 1,6 %. Se generaron curvas de respuesta a la dosis para determinar la concentración requerida para inhibir el 50 % de actividad de la quinasa (Cl<sub>50</sub>). Los compuestos se disolvieron a 10 mM en dimetilsulfóxido (DMSO)
- 20
- 25

# ES 2 693 718 T3

y se evaluaron a once concentraciones. Los valores de la  $CI_{50}$  se derivaron mediante análisis por regresión no lineal.



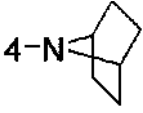
Ejemplos	R1	R2	GSK3 $\beta$ / $\alpha$ (nM)	pTau (nM)
1	H	H	60/9,0	1000
2	H	4-OMe	2,8/4,5	240
3	H	4-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	4,6/2,2	260
4	H	6-NHC(O)CH <sub>3</sub>	370/180	7200
5*	H	5,6-Benzo	570/230	10000
6*	H	4,5-Benzo	7,2/2,7	190
7	H	6-OMe	2000/1000	10000
8	H	5-Me-6-F	48/24	1800
9	H	4-Me	30/22	1200
10	H	6-Ph	16/64	1800
11	H	6-Me	30/15	2200
12	H	5-F	33/16	1400
13	H	5-OMe	13/7,3	550
14	H	4-C(O)Me	0,85/0,54	76
15	H	5-Br	16/11	610
16	H	4-C(OH)Me <sub>2</sub>	0,11/0,20	2,8
17	H	4-C(OH)Me	0,25/1,4	35
18	H	4-Ph	11/5,6	360
19	H	4-I	1,4/0,96	35
20	H	4-CF <sub>3</sub>	15/6,3	960
21*	H	4,5-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub>	13/3,3	-
22	H	5-Ciclopropil	7,1/2,4	250
23	H	4-C(OH)CF <sub>3</sub>	5,8/2,4	48
24	H	4-C(O)CF <sub>3</sub>	0,95/1,2	110

## ES 2 693 718 T3

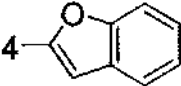
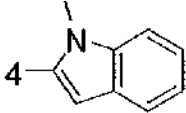
25	H	4-OEt	6,3/2,6	170
26	H	4-OiPr	2,6/1,4	-
27	H	4-O(CH <sub>2</sub> ) <sub>2</sub> OH	6,2/3,2	270
28	H	4-OCH <sub>2</sub> -Ciclopropil	4,7/1,8	65
29	H	4-Cl	12/4,3	260
30	H	4-(N-morfolina)	1,0/0,54	23
31	H	4-(3-tiofeno)	4,4/-	200
32	H	4-(3-piridina)	160/-	3200
33	H	4-(4-piridina)	28/-	670
34	H	4-(4-F-Ph)	6,5/1,7	180
35	H	4-(3-F-Ph)	42/-	480
36	H	4-ciclopentil	41/-	800
37	H	4-ciclohexil	120/-	1200
38	H	4-isopropenil	4,4/-	80
39	H	4-isopropil	23/-	470
40	H	4-OPh	4,3/1,9	200
41	H	4-ciclobutil	7,5/3,0	380
42	H	4-(2-F-Ph)	10/3,2	290
43	H	4-(5-Me-3-tiofeno)	2,8/0,85	49
44	H	4-OCH <sub>2</sub> tBu	0,94/0,74	36
45	H	4-(4,4-F <sub>2</sub> -1-piperidina)	0,22/0,19	5,1
46	H	4-(2-Me-4-morfolina)	0,54/0,37	57
47	H	4-(4-OMe-Ph)	1,3/0,49	77
48	H	4-(4-Me-Ph)	3,4/1,1	120
49	H	4-(4-CN-Ph)	6,2/1,9	96
50	H	4-(N-piperidina)	0,99/0,35	23
51	H	4-(4-Cl-Ph)	7,1/2,0	200
52	H	4-(3 (R)-Me-4-morfolina)	0,49/0,21	12
53	H	4-(N-azepan-1-il)	37/14	1200
54	H	4-(3(S)-Me-4-morfolina)	0,06/0,07	2,0
55	H	4-(4-OCF <sub>3</sub> -Ph)	15/6,9	270



ES 2 693 718 T3

56	H	4-(4-CF <sub>3</sub> -Ph)	13/8,4	230
57	H	2-OH	500/210	10000
58	H	2-F	35/34	1600
59	H	2-Cl-4-Ph	78/70	8200
60	H	4-N 	16/5,7	620
61	H	2-CN	65/43	-
62	H	2-Ph-4-OMe	2,6/4,8	310
63*	H	2-Ph-4,5-Benzo	12/56	4100
64	H	4-(5-pirimidina)	97/76	10000
65	H	4-(2,4-(CF <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> -Ph)	29/25	-
66	H	4-(2,4-Cl <sub>2</sub> -Ph)	3,6/2,1	-
67	H	4-(2-CF <sub>3</sub> -Ph)	1,4/0,66	28
68	H	4-(2-Cl-Ph)	2,3/0,88	61
69	H	4-(2-Cl-4-F-Ph)	0,70/0,28	29
70	H	4-(2-Cl-4-CF <sub>3</sub> -Ph)	7,0/4,5	280
71	H	4-(2-CF <sub>3</sub> -4-F-Ph)	0,33/0,17	14
72	H	4-(4-nPr-Ph)	3,1/6,4	250
73	H	4-(2,4-F <sub>2</sub> -Ph)	1,0/0,34	62
74	H	4-(4-tBu-Ph)	5,4/19	800
75	H	4-(4-iPr-Ph)	30/7,4	460
76	H	4-(2-F-4-Cl-Ph)	4,9/1,2	75
77	H	4-(2(R)-Me-4-morfolina)	8,8/2,7	220
78	H	4-(2(S)-Me-4-morfolina)	0,99/0,35	18
79	H	4-(2,6(cis)-Me <sub>2</sub> -4-morfolina)	14/5,5	190
80	H	4-(3,3-F <sub>2</sub> -1-piperidina)	1,5/0,46	34
81	H	4-(2-F-4-OMe-Ph)	1,3/0,58	31
82	H	4-(2-F-4-CF <sub>3</sub> -Ph)	9,6/4,0	200
83	H	4-(3,3-F <sub>2</sub> -1-pirrolidina)	71/49	4400
84	H	4-(2,5-F <sub>2</sub> -Ph)	28/15	770
85	H	4-(2-F-4-CN-Ph)	2,9/0,94	33

ES 2 693 718 T3

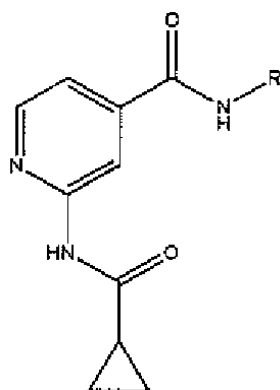
86	H	4-(2-F-5-Cl-Ph)	54/26	630
87	H	4-(2,2-Me <sub>2</sub> -4-morfolina)	0,79/0,39	25
88	H	2-F-4-(4-morfolina)	9,1/3,9	170
89	H	4-(2-CN-4-F-Ph)	470/190	-
90	H	4-(3,3-Me <sub>2</sub> -4-morfolina)	0,15/0,10	0,40
91	H	4-(2,3-F <sub>2</sub> -Ph)	19/6,4	230
92	H	4-(2-F-4-C(O)NMe <sub>2</sub> -Ph)	24/11	460
93	H	4-(4-OCHF <sub>2</sub> -Ph)	7,8/3,1	180
94	H	4-(2-F-4-OCF <sub>3</sub> -Ph)	13/5,0	120
95	H		1,9/1,4	100
96	H		4,1/1,7	66
97	2,2-Me <sub>2</sub>	4-Ph	1,1/8,5	870
98	2,2-F <sub>2</sub>	4-Ph	11/17	1400
99	2(trans)-Ph	4-Ph	1,8/24	4500
100	2(trans)-Me	4-Ph	26/7,5	350
101	H	5-COOMe	30/13	3100
102	H	5-Me	9,5/5,4	740
103	H	5-COOH	197/121	10000
104	H	5-Ph	5/2	270
105	H	5-CONH <sub>2</sub>	6,5/3,6	6900
106	H	5-(4-Py)	4,8/2,5	320
107	H	5-(OPh)	19/9,1	3300
108	H	5-(N-piperidina)	130/23	5400
109	H	5-(N-Morfolina)	73/17	2000
110	H	5-(CH <sub>2</sub> Ph)	73/11	5600
111	H	5-(4-F-Ph)	6,4/0,95	570

ES 2 693 718 T3

112	H	5-(3,4-diF-Ph)	BMT	041729
113	H	5-ciclobutil	1,0/1,75	330
114	H	5-(2,4-diF-Ph)	1,6/1,3	990
115	H	5-(4-CN-Ph)	4,1/4,3	780
116	H	5-(2-F-Ph)	0,35/0,28	180
117	H	5-(3-tiofeno)	1,2/1,9	-
118	H	5-(1-pirazol)	1,5/0,74	330
119	H	5-(1-imidazol)	2,4/1,0	410
120	H	5-(4-OCF3-Ph)	11/8,0	5400
121	H	5-(3-furan)	2,4/0,99	-
122	H	5-(2-Me-Ph)	7,3/3,3	-
123	H	5-(2-OMe-Ph)	3,7/1,4	200
124	H	5-(2-CF3-Ph)	12/6,1	510
125	H	5-(3-piridina)	2,0/0,86	-
126	H	5-(3-F-Ph)	2,5/1,1	-
127	H	5-(2-Cl-Ph)	1,3/0,54	-
128	H	5-(2-piridina)	0,5/2,6	-
129	H	5-(3-benzo[b] tiofeno)	5,1/7,0	-
130	H	5-(4-Me-3-tiofeno)	2,5/0,41	-
131	H	5-(4-CN-3-tiofeno)	0,41/0,76	-
132	H	5-ciclopentil	4,1/8,0	-
133	H	5-(4-Cl-Ph)	3,3/4,4	-
134	H	5-(2-iPr-Ph)	2,7/-	-
135	H	5-(2,5 diMe 3-tiofeno)	2,7/-	-
136	H	5-(2-OiPr-Ph)	19/5,4	-
137	H	5-(2,3-diF-Ph)	3,4/0,74	-
138	H	5-(2,3-diCl-Ph)	10,5/1,8	-
139	H	5-(2-F,3-OMe-Ph)	3,7/0,81	-
140	H	5-(2-F,3-Cl-Ph)	13/2,8	-
141	H	5-(2,6-diF-Ph)	21/4,3	-
142	H	5-(2,5-diF-Ph)	1,5/0,76	100

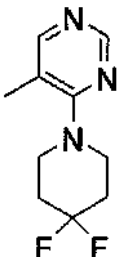
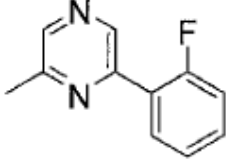
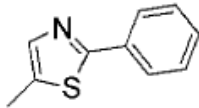
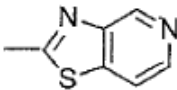
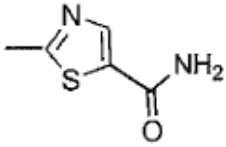
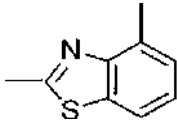
ES 2 693 718 T3

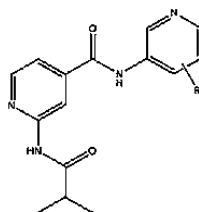
143	H	5-(8-quinolina)	190/35	-
144	H	5-(2-COCH3-Ph)	55/15	-
145	H	5-(2-CH2N(Me)2)	780/170	1400
146	H	5-(2-OPr-Ph)	4,5/3,4	-
147	H	5-(8-1 <i>H</i> -indol)	27/5,9	950
148	H	5-(2,4-diCl-Ph)	9,7/2,4	620
149	H	5-(2-OCF3-Ph)	8,5/1,75	-
150	H	5-CF3	88/17	-
151	H	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirrol-3-il)	8,8/3,1	240
152	H	5-(1-metil-1 <i>H</i> -pirazol-4-il)	4,9/1,4	-
153	H	5-(2-F,5-Cl-Ph)	5,3/1,6	-
154	H	5-(2-NMe2-Ph)	40/18	-
155	H	5-(3-Cl-Ph)	9,1/3,3	770
156	H	5-(3-morfolino-Ph)	11/3,6	420
157	H	5-(3-OCHF2-Ph)	7,9/3,3	670
158	H	5-(2-Cl,3-OEt-Ph)	7,7/2,5	425
159	H	5-(2-Me,5-il-tiazol)	4,7/1,9	-
160	H	5-(3-Cl, piridina-5-il)	3,9/1,6	150
161	H	5-(3-F, piridina-5-il)	1,7/0,6	175
162	H	5-(2-Me, piridina-5-il)	2,5/1,1	115
163	H	5-(2-F, piridina-5-il)	6,0/1,7	130
164	H	5-(2-OMe,piridina-6-il)	6,0/1,4	270
165	H	5-(2-F, piridina-6-il)	3,8/1,3	125
166	H	5-(2,3-diF, piridina-4-il)	44/11	360
167	H	4-(2,5 diBr-Ph)	20/9,3	5500
168	H	4-(4-Br-Ph)	6,8/2,2	240
169	H	4-(4-I-Ph)	2,8/1,5	170
* Ejemplo de referencia				

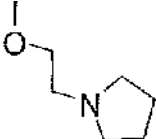


Ejemplos de referencia	R	GSK3 $\beta$ / $\alpha$ (nM)	pTau (nM)
170		8,1/2,9	570
171		370/170	4000
172		35/14	700
173		18/14	2500
174		2000/1200	10000
175		68/33	3700
176		650/-	5500
177		61/-	3900
178		14/12	1200

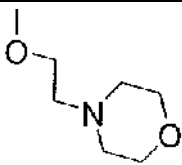
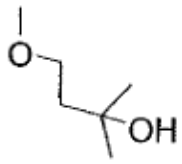
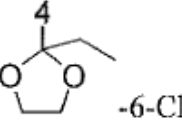
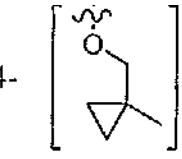
ES 2 693 718 T3

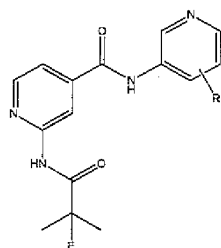
179		160/40	3000
180		6,2/1,2	190
181		2000/-	5500
182		1300/470	10000
183		530/200	10000
184		800/170	10000



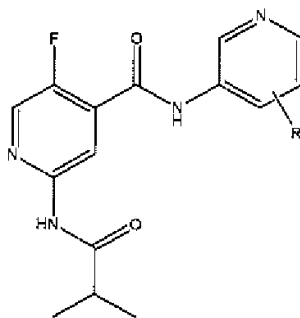
Ejemplo	R	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
185	4-Ph	1,4/4,2	180
186	4-(4-Cl-Ph)	20/6,5	360
187	4-OCH <sub>2</sub> CHF <sub>2</sub> -6-F	2,7/1,2	210
188		39/19	2200

ES 2 693 718 T3

189		2,3/1,1	99
190		3,3/1,4	19
191		0,08/0,12	12
192	5-(2,5 diF-Ph)	4,6/1,4	94
193	5-(2 F-Ph)	5,6/2,2	85
194	5-(2,3 diF-Ph)	3,8/1,4	140
195	5-(2 Cl-Ph)	10/1,5	107
196	4-(COPh)	13/5,9	520
197	4-(CHOHPh)	19/12	320
198	4-(CF <sub>2</sub> Ph)	390/230	9900
199	4-(CHFPh)	10/12	720
200	4-(CH <sub>2</sub> =CPh)	6,1/4,7	510
201	4- 	1,1/0,4	26
202	4-OCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> CH <sub>3</sub>	1,0/0,46	50
203	4-OCH <sub>2</sub> CF <sub>3</sub>	0,72/0,35	70
204	4-OCH <sub>2</sub> CF <sub>2</sub> H	1,8/0,97	41

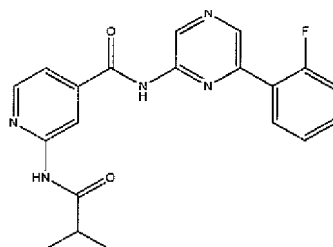


Ejemplo	R	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
205	Ph	49/52	5100

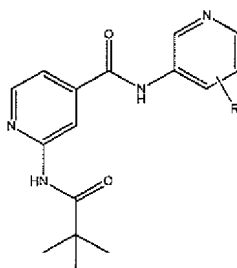


Ejemplo	R	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
206	4-(4,4-F2-piperidina)	3,0/2,1	190

5



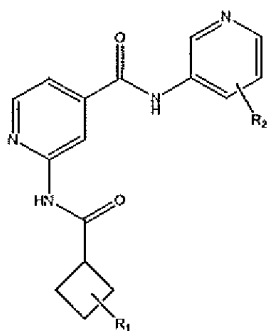
Ejemplo de referencia	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
207	2,5/1,1	160



10

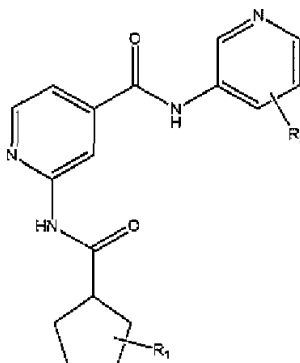
Ejemplo	R1	R	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
208		4-(4,4-F2-piperidina)	4,2/3,1	120
209		5-(2,3 diF Ph)	24/14	2100
210		 -6-Cl	3,6/1,3	250

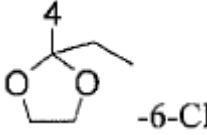




Ejemplo	R1	R2	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
211	H	4-OEt	2,2/0,90	72
212	H	4-Ph	4,3/4,4	96
213	H	5-Ph	-/2,8	1600
214	3,3-F2	5-Ph	4,1/2,9	490
215	3-Cl	4-Ph	0,40/0,25	-
216	3,3-F2	4-Ph	1,9/3,4	120
217	3,3-Me2	4-Ph	1,7/3,2	170
218	3-Ceto	4-Ph	3,9/-	-
219	3-OH(trans)	4-Ph	17/6,4	450
220	3-Cl(trans)*	4-(4,4-F2-1-piperidina)	0,37/0,22	1,7
221	3-Cl(cis)*	4-(4,4-F2-1-piperidina)	0,16/0,09	1,9
222	3-F(trans)*	4-(4-Cl-Ph)	1,7/1,3	37
223	3-F(cis)*	4-(4-Cl-Ph)	6,9/3,1	150
224	3-Cl(trans)*	4-(4-Cl-Ph)	-/-	15
225	3-Cl(cis)*	4-(4-Cl-Ph)	-/-	43

\*: Asignado arbitrariamente.



Ejemplo	R1	R2	GSK3β/α (nM)	pTau (nM)
226	H	4-OEt	0,62/0,41	31
227	H	4-Ph	1,6/1,4	47
228*	H	4,5-Benzo	1,6/1,1	130
229	3-Ceto	4-Ph	1,6/-	-
230	3-OH(trans)	4-Ph	2,5/0,68	73
231	3,3-F2	4-(4-Cl-Ph)	0,46/0,90	30
232	H	5-Ph	1,2/0,51	330
233	3,3-F2	5-Ph	1,0/0,33	340
234	3,3-F2	5-(2F-Ph)	1,4/0,9	160
235	3,3-F2	5-(2,3 diF-Ph)	1,4/0,6	130
236	3,3-F2	5-(2,5 diF-Ph)	4,3/2,1	180
237	3,3-F2	5-(2Cl-Ph)	4,1/0,78	94
238	3,3-F2		0,11/0,07	8,3
* Ejemplo de referencia				

## Composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento

5 Los compuestos de la invención pueden ser útil en el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos. Por lo tanto, otro aspecto de la invención es una composición que comprende un compuesto de la invención, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, o dolor neuropático, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

15 Otro aspecto de la invención es un compuesto de la invención para su uso en un método para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la invención.

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de trastornos neurológicos o psiquiátricos.

20 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de depresión, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, dolor neuropático, o enfermedad de Parkinson.

25 Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de la invención en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer.

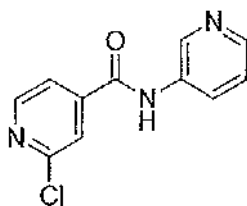
"Paciente" significa una persona adecuada para terapia tal como lo entienden los médicos en el campo de los trastornos afectivos y los trastornos neurodegenerativos.

"Tratamiento", "terapia", y términos relacionados se usan tal como lo entienden los especialistas de campo de los trastornos neurológicos y psiquiátricos.

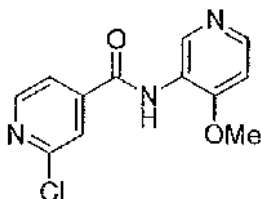
- 5 Los compuestos de la presente invención se administran generalmente como composiciones farmacéuticas que comprenden una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto o su sal farmacéuticamente aceptable y un vehículo farmacéuticamente aceptable y pueden contener excipientes convencionales. Los vehículos farmacéuticamente aceptables son aquellos vehículos convencionalmente conocidos que tienen perfiles de seguridad aceptables. Las composiciones abarcan todas las formas sólidas y líquidas comunes que incluyen, por ejemplo, cápsulas, comprimidos, pastillas, y polvos, así como suspensiones líquidas, jarabes, elixires y soluciones.
- 10 Las composiciones se preparan usando técnicas de formulación comunes, y los excipientes convencionales (tales como agentes aglutinantes y humectantes) y vehículos (tales como agua y alcoholes) se usan generalmente para composiciones. Véase, por ejemplo, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, PA, 17ª edición, 1985.
- 15 Las composiciones sólidas se formulan normalmente en unidades de dosificación y se prefieren las composiciones que proporcionan de aproximadamente 1 a 1000 mg del principio activo por dosis. Algunos ejemplos de dosis son 1 mg, 10 mg, 100 mg, 250 mg, 500 mg, y 1000 mg. En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, este es de 0,25-1000 mg/unidad.
- 20 Las composiciones líquidas generalmente están en intervalos unitarios de dosificación. En general, la composición líquida estará en un intervalo de dosificación unitaria de 1-100 mg/ml. Algunos ejemplos de posología son 1 mg/ml, 10 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml, y 100 mg/ml.
- En general, otros agentes estarán presentes en un intervalo unitario similar a los agentes de esa clase usados clínicamente. Normalmente, este es de 1-100 mg/ml.
- 25 La invención abarca todos los modos de administración convencionales; se prefieren los métodos oral y parenteral. En general, la posología será similar a otros agentes usados clínicamente. Normalmente, la dosis diaria será de 1-100 mg/kg de peso corporal al día. En general, se requiere más compuesto por vía oral y menos por vía parenteral.
- 30 El régimen de dosificación específico, sin embargo, será determinado por un médico usando un criterio médico sólido.

#### Descripción de realizaciones específicas

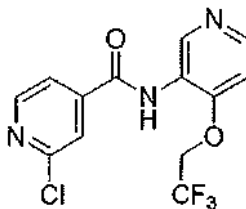
- 35 Las abreviaturas usadas en los esquemas generalmente siguen las convenciones usadas en la técnica. Las abreviaturas químicas usadas en la memoria descriptiva y los ejemplos se definen del modo siguiente: "NaHMDS" para bis(trimetilsilil)amida de sodio; "DMF" para N,N-dimetilformamida; "MeOH" para metanol; "NBS" para N-bromosuccinimida; "Ar" para arilo; "TFA" para ácido trifluoroacético; "LAH" para hidruro de litio y aluminio; "BOC" para t-butoxicarbonilo, "DMSO" para dimetilsulfóxido; "h" para horas; "ta" para temperatura ambiente; "tr" para tiempo de retención; "min" para minutos; "EtOAc" para acetato de etilo; "THF" para tetrahidrofurano; "EDTA" para ácido etilendiaminotetraacético; "Et<sub>2</sub>O" para éter dietílico; "DMAP" para 4-dimetilaminopiridina; "DCE" para 1,2-dicloroetano; "ACN" para acetonitrilo; "DME" para 1,2-dimetoxietano; "HOBt" para 1-hidroxibenzotriazol hidrato; "DIEA" para diisopropiletilamina, "Nf" para CF<sub>3</sub>(CF<sub>2</sub>)<sub>3</sub>SO<sub>2</sub>-; y "TMOF" para trimetilortoformiato.
- 40 Las abreviaturas usadas en el presente documento, se definen del siguiente modo: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "eq" para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o minutos, "h" para hora u horas, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "kpa, (psi)" para kilopascal (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "e.e." para exceso enantiomérico, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "LCMS" para cromatografía líquida espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "RP HPLC" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "<sup>1</sup>H" para protón, "δ" para delta, "s" para singlete, "d" para duplete, "t" para triplete, "c" para cuadruplete, "m" para multiplete, "a" para ancho, "Hz" para hercio y "α", "β", "R", "S", "E" y "Z" son denominaciones estereoquímicas familiares para un experto en la materia.
- 55



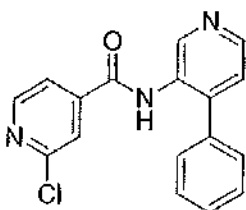
- 5 **2-Cloro-N-(piridin-3-il)isonicotinamida.** En un matraz de fondo redondo de 10 ml se disolvió cloruro de 2-cloroisonicotinoilo (227,3 mg, 1,291 mmol) en cloruro de metileno para dar una solución incolora. Se añadió piridin-3-amina (134 mg, 1,42 mmol), y se formó un precipitado. Se añadió base de Hunig (0,248 ml, 1,421 mmol) y todo los sólidos se disolvieron. La mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice y eluyendo con un gradiente de hasta metanol al 8 % en cloruro de metileno para dar como resultado el producto deseado (248,4 mg, 82 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (IEN) ( $m/z$ ): 234 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,73 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,62 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,47 (dd, J = 4,8, 1,4 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 8,20 (s, 1H), 7,85 - 7,79 (m, 1H), 7,69 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,40 (dd, J = 8,3, 4,8 Hz, 1H).



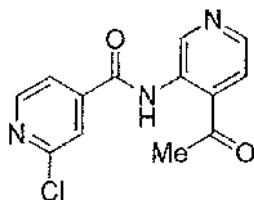
- 15 **2-Cloro-N-(4-metoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 264 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,41 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,75 (s, 1H), 7,63 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,97 (s, 3H).



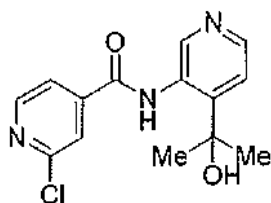
- 20 **2-Cloro-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 332 (M+H)<sup>+</sup>.



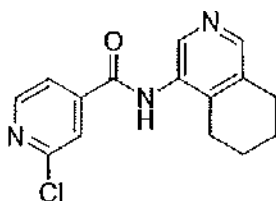
- 25 **2-Cloro-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 310 (M+H)<sup>+</sup>.



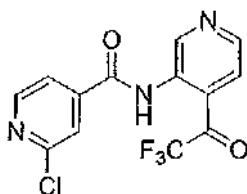
- 30 **N-(4-Acetilpiridin-3-il)-2-cloroisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 276 (M+H)<sup>+</sup>.



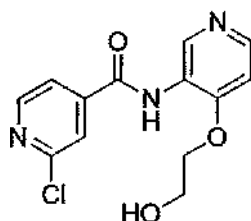
5 **2-Cloro-N-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 292 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,62 (dd, J = 5,2, 0,6 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,92 (dd, J = 1,5, 0,6 Hz, 1H), 7,83 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 1,69 (s, 6H).



10 **2-Cloro-N-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 288 (M+H)<sup>+</sup>.

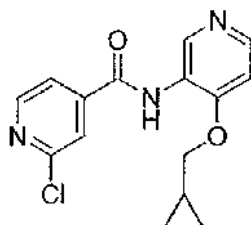


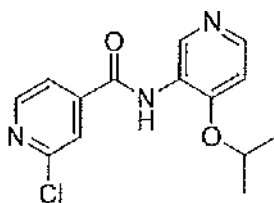
**2-Cloro-N-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 330 (M+H)<sup>+</sup>.



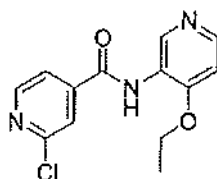
15 **2-Cloro-N-(4-(2-hidroxieteroksi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 294 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD)  $\delta$  9,06 (s, 1H), 8,57 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,84 (dd, J = 5,2, 1,5 Hz, 1H), 7,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,30 - 4,24 (m, 2H), 4,01 - 3,94 (m, 2H).

20 **2-Cloro-N-(4-(ciclopropilmetoksi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 304 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,39 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 8,24 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,74 (d, J = 0,7 Hz, 1H), 7,60 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,96 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 1H), 0,72 - 0,63 (m, 2H), 0,40 - 0,33 (m, 2H).

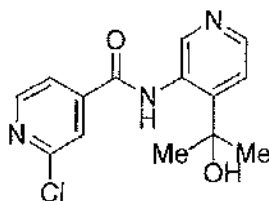




5 **2-Cloro-N-(4-isopropoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 292 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,33 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,47 (dd,  $J$  = 5,1, 0,5 Hz, 1H), 8,20 (d,  $J$  = 5,6 Hz, 1H), 7,70 (d,  $J$  = 0,7 Hz, 1H), 7,56 (dd,  $J$  = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,80 (d,  $J$  = 5,7 Hz, 1H), 4,70 (sept.,  $J$  = 6,1 Hz, 1H), 1,37 (d,  $J$  = 6,1 Hz, 6H).

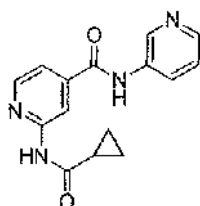


10 **2-Cloro-N-(4-etoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 278 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-*d*)  $\delta$  9,51 (s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 1H), 8,41 (s a, 1H), 8,32 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,80 - 7,75 (m, 1H), 7,62 (dd,  $J$  = 5,0, 1,5 Hz, 1H), 6,86 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 4,25 (c,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 1,53 (t,  $J$  = 7,0 Hz, 3H).



15 **2-Cloro-N-(4-(2-hidroxipropan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 276 (M+H)<sup>+</sup>.

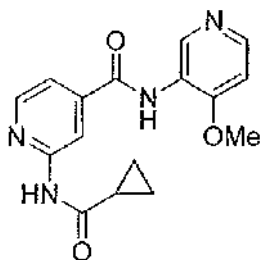
### Ejemplo 1



20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(piridin-3-il)isonicotinamida.** En un tubo para microondas de 5 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadió 2-cloro-N-(piridin-3-il)isonicotinamida (50,5 mg, 0,216 mmol), ciclopropanocarboxamida (55,2 mg, 0,648 mmol) y carbonato potásico (44,8 mg, 0,324 mmol) en dioxano (2 ml) (desgasificado) para dar una suspensión incolora. Se añadieron PdOAc<sub>2</sub> (7,28 mg, 0,032 mmol) y XANTPHOS  
25 (37,5 mg, 0,065 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 2 h. Los componentes volátiles se retiraron al vacío. El residuo se suspendió en 3 ml de dimetilformamida y se filtró. La solución se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (5 mg, 8 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 283 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,06 (s, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,92 (d,  $J$  = 2,4 Hz, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,53 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,36 (dd,  $J$  = 4,7, 1,5 Hz, 1H), 8,19 (ddd,  $J$  = 8,3, 2,5, 1,5 Hz, 1H), 7,57 (dd,  $J$  = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,43 (ddd,  $J$  = 8,3, 4,7, 0,6 Hz, 1H), 2,14-1,99 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 4H).

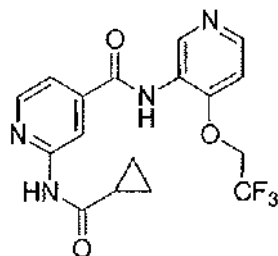
30

## Ejemplo 2



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-metoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 313 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 2,05 (tt, J = 6,9, 5,5 Hz, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 4H).

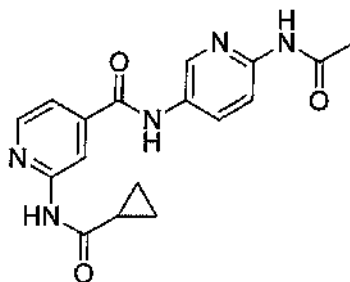
## 10 Ejemplo 3



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 381 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 11,83 (s, 1H), 11,01 (s, 1H), 9,34 (s, 2H), 9,32 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 9,25 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 8,13 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 5,76 (c, J = 8,7 Hz, 2H), 2,85 (dc, J = 6,6, 5,7 Hz, 1H), 1,69 - 1,64 (m, 4H).

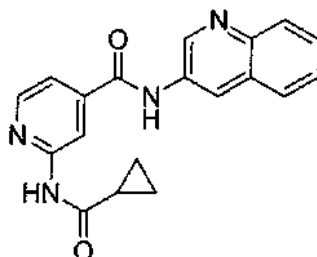
## Ejemplo 4

20



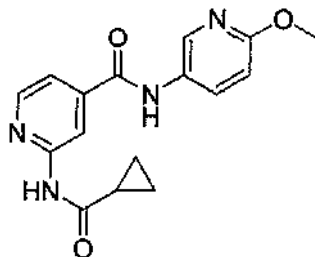
**N-(6-Acetamidopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 340 (M+H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo de referencia 5



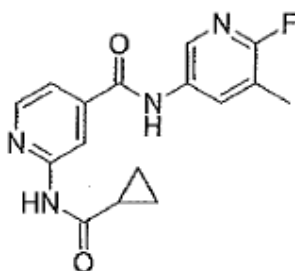
**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(quinolin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 333 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 7



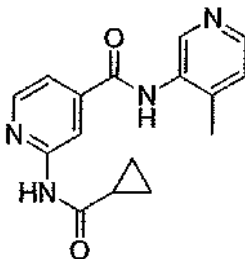
5 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(6-metoxipiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 313 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 8



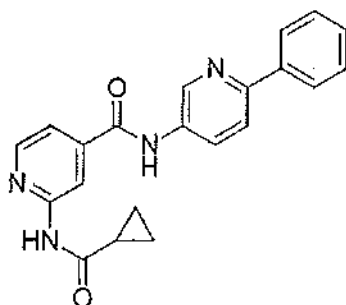
10 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(6-fluoro-5-metilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 315 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 9



15 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4 -metilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 297 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 10

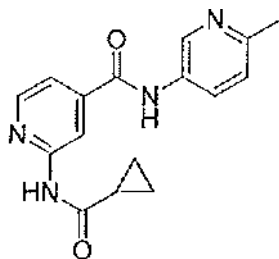


20 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(6-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 359 (M+H)<sup>+</sup>.

25

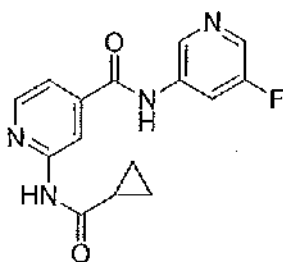


Ejemplo 11



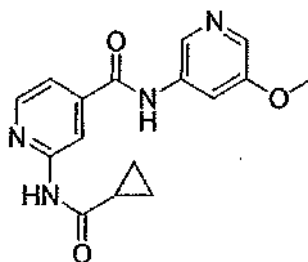
5 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(6-metilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 297 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 12



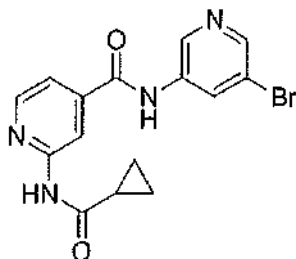
10 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(5-fluoropiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 301 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 13



15 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(5-metoxipiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 313 (M+H)<sup>+</sup>.

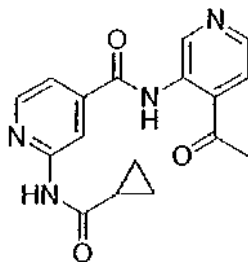
Ejemplo 15



20 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(5-bromopiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 363 (M+H)<sup>+</sup>.

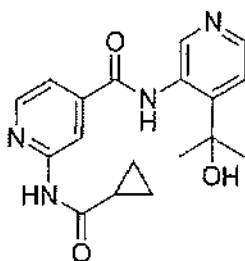
25

## Ejemplo 14



- 5 **N-(4-acetilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 325 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 12,29 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,87 (s, 1H), 8,60 (d, J = 5,1 Hz, 2H), 8,48 (dd, J = 5,2, 0,7 Hz, 1H), 7,79 - 7,70 (m, 1H), 7,64 (dd, J = 5,2, 1,6 Hz, 1H), 2,78 (s, 3H), 1,69 - 1,59 (m, 1H), 1,25 - 1,18 (m, 2H), 0,99 - 0,92 (m, 2H).

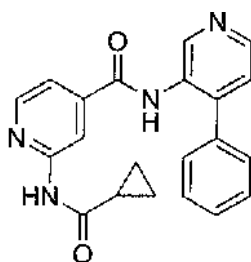
## 10 Ejemplo 16



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-hidroxiopropan-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 341 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 11,29 (s, 1H), 9,72 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,67 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,17 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,87 - 3,71 (m, 1H), 1,74 (s, 6H), 1,65 - 1,60 (m, 1H), 1,16 - 1,09 (m, 2H), 0,98 - 0,92 (m, 2H).

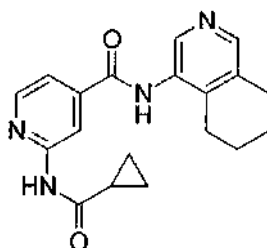
## Ejemplo 18

20



- 25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 359 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,00 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 4,5 Hz, 2H), 7,55 - 7,48 (m, 3H), 7,48 - 7,43 (m, 2H), 7,40 (tt, J = 6,2, 1,4 Hz, 2H), 2,04 (tt, J = 7,1, 5,3 Hz, 1H), 0,90 - 0,80 (m, 4H).

## Ejemplo de referencia 21



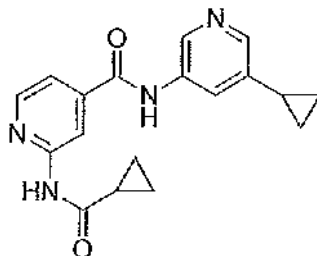
30

- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(5,6,7,8-tetrahidroisoquinolin-4-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 337 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  = 11,04 (s, 1H), 10,25 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H),

8,22 (s, 1H), 7,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,78 (s, 2H), 2,63 (s, 2H), 2,06 (dc, J = 6,6, 5,7 Hz, 1H), 1,83 - 1,68 (m, 4H), 0,91 - 0,78 (m, 4H).

**Ejemplo 22**

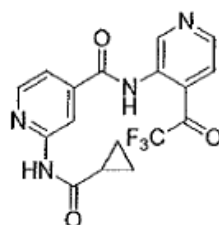
5



**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(5-ciclopropilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 323 (M+H)<sup>+</sup>.

**Ejemplo 24**

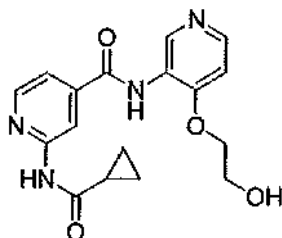
10



**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 379 (M+H)<sup>+</sup>.

15

**Ejemplo 27**

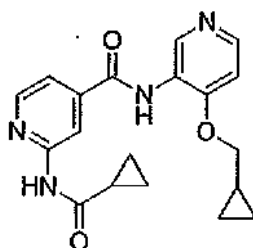


**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-hidroxietoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 343 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,16 (t, J = 4,8 Hz, 2H), 3,78 - 3,71 (m, 2H), 2,06 (s, 1H), 0,91 - 0,85 (m, 4H).

20

25

**Ejemplo 28**

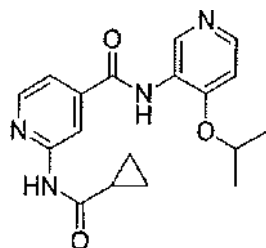


**2-(Ciclopropano carboxamido)-N-(4-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 353 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 9,98 (s, 1H), 8,57 (s, 2H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,34 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,01 (d, J = 6,8 Hz, 2H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 1,27 -

30

1,23 (m, 1H), 0,86 (d,  $J = 6,1$  Hz, 4H), 0,59 - 0,51 (m, 2H), 0,42 - 0,32 (m, 2H).

#### Ejemplo 26

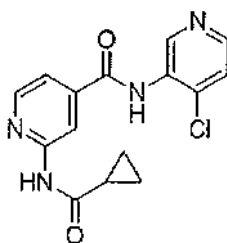


5

**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-isopropoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 341 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,03 (s, 1H), 9,86 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,32 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 7,54 (s, 1H), 7,18 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,80 (dt,  $J = 12,1, 6,0$  Hz, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 1H), 1,31 (d,  $J = 6,0$  Hz, 6H), 0,90 - 0,84 (m, 4H).

10

#### Ejemplo 29

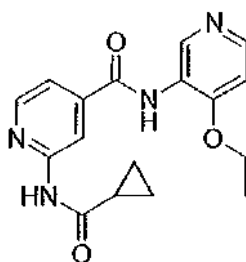


15

**N-(4-cloropiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 317 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,60 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,71 (d,  $J = 0,7$  Hz, 1H), 8,49 (dd,  $J = 5,1, 0,7$  Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,38 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 5,1, 1,6$  Hz, 1H), 7,42 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 1,69-1,58 (m, 1H), 1,20 - 1,13 (m, 2H), 1,00 - 0,93 (m, 2H).

20

#### Ejemplo 25

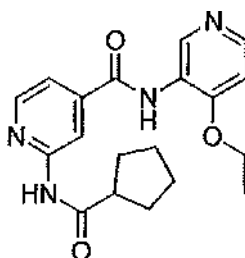


25

**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-etoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 327 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CLOROFORMO-d)  $\delta$  9,58 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,50 - 8,41 (m, 3H), 8,35 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 5,0, 1,5$  Hz, 1H), 6,87 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 4,24 (c,  $J=7,0$  Hz, 2H), 1,67 - 1,60 (m, 1H), 1,59 - 1,54 (m, 3H), 1,17 - 1,12 (m, 2H), 0,99 - 0,94 (m, 2H).

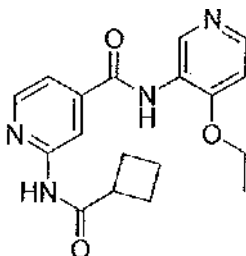
30

#### Ejemplo 226

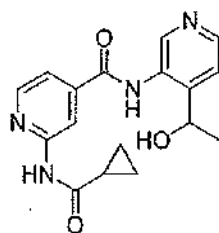


**2-(Ciclopentanocarboxamido)-N-(4-etoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 355 (M+H); RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,66 -10,61 (m, 1H), 9,97 - 9,91 (m, 1H), 8,63 - 8,60 (m, 1H), 8,60 - 8,56 (m, 1H), 8,52 - 8,48 (m, 1H), 8,38 - 8,33 (m, 1H), 7,56 - 7,52 (m, 1H), 7,19 - 7,15 (m, 1H), 4,24 - 4,17 (m, 2H), 3,04 - 2,94 (m, 1H), 1,94-1,51 (m, 9H), 1,36 (s, 3H).

5

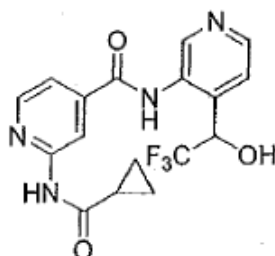
**Ejemplo 211**

10 **2-(Ciclobutanocarboxamido)-N-(4-etoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 341 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,53 - 10,48 (s, 1H), 9,97 - 9,90 (s, 1H), 8,61 (d,  $J$  = 10,3 Hz, 2H), 8,51 - 8,47 (m, 1H), 8,35 (d,  $J$  = 5,5 Hz, 1H), 7,57 - 7,52 (m, 1H), 7,18 (m, 1H), 4,21 (d,  $J$  = 7,0 Hz, 2H), 3,47 - 3,37 (m, 1H), 2,31 - 2,09 (m, 4H), 2,03 - 1,76 (m, 2H), 1,37 (t,  $J$ =7,0 Hz, 3H)

15 **Ejemplo 17**

20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(1-hidroxietil)piridin-3-il)isonicotinamida.** En un matraz de fondo redondo de 100 ml se disolvió N-(4-acetilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (5,7 mg, 0,018 mmol) en metanol (1 ml) para dar una solución incolora. Se añadió borohidruro sódico (3,32 mg, 0,088 mmol) (exceso), y la mezcla se agitó a ta durante 1 h. La CLEM mostró conversión completa. El disolvente se retiró al vacío. El residuo se repartió entre solución saturada de NaHCO<sub>3</sub> y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 10 % en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado (6.1 mg, 100 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (IEN) ( $m/z$ ): 327 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 10,64 (s, 1H), 9,58 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,45 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 8,34 (d,  $J$  = 4,9 Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J$  = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,09 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 1H), 5,14 (t,  $J$  = 6,6 Hz, 1H), 4,44 (s, 1H), 1,68 - 1,59 (m, 4H), 1,15 -1,08 (m, 2H), 0,99 - 0,90 (m, 2H).

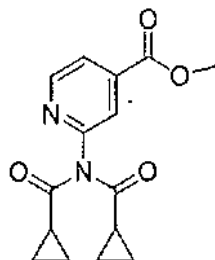
30

**Ejemplo 23**

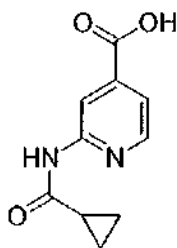
35 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)piridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,2,2-trifluoroacetil)piridin-3-il)isonicotinamida (14 mg, 0,037 mmol) en metanol (2 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió borohidruro sódico (7,00 mg, 0,185 mmol) (exceso), y la mezcla se agitó a ta durante 30 min. El material en bruto se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (10,3 mg, 73 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 381 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 10,57 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,57 (d,  $J$  = 5,0 Hz, 2H), 8,54 (d,  $J$  = 5,1 Hz, 1H),

40

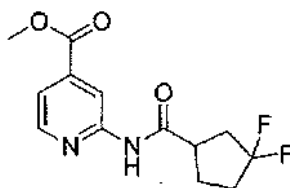
7,66 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,47 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 6,57 (s, 1H), 2,09 - 2,02 (m, 1H), 0,89 - 0,83 (m, 4H).



5 **2-(N-(Ciclopropanocarbonil)ciclopropanocarboxamido)isonicotinato de metilo.** Se añadió cloruro de ciclopropanocarbonilo (3,79 ml, 41,4 mmol) a una solución de metil 2-aminoisonicotinamida y bases de Hunig (7,23 ml, 41,4 mmol) en cloruro de metileno (150 ml) a 0 °C. La reacción se agitó a 0 °C durante 1 hora antes de inactivar con agua. La mezcla se diluyó con cloruro de metileno y se lavó con NaHCO<sub>3</sub> (sat.) y agua. La capa orgánica se separó, se secó (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), se filtró y se concentró. La cromatografía en columna ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo en hexano (0 al 50 %) proporcionó el producto deseado (4,99 g, 88 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (IEN) ( $m/z$ ): 311 (M+Na)<sup>+</sup>.

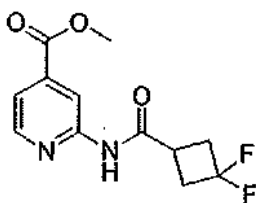


15 **Ácido 2-(Ciclopropanocarboxamido)isonicotínico.** Una mezcla de LiOH (8,65 ml, 69,2 mmol, 8 M en agua) y 2-(N-(ciclopropanocarbonil) ciclopropanocarboxamido)isonicotinato de metilo (4,99 g, 17,31 mmol) en tetrahidrofurano (20 ml) y metanol (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los componentes volátiles se retiraron al vacío y el residuo se acidificó por adición de HCl 1 N. El sólido se filtró y se lavó con agua. El sólido de color blanco se usó sin purificación adicional después de secar a alto vacío durante varias horas (2,81 g, 79 %): RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,48 (dd,  $J = 5,3, 0,8$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 5,0, 1,5$  Hz, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

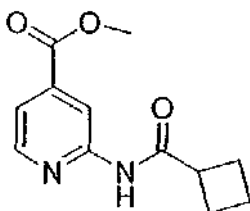


25 **2-(3,3-Difluorociclopentanocarboxamido)isonicotinato de metilo.** A una solución de 3-oxociclopentanocarboxilato de etilo (0,5 g, 3,20 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) a 0 °C se añadió DAST (2,115 ml, 16,01 mmol), gota a gota durante 30 segundos. La reacción se agitó a ta durante 3 días. La mezcla se inactivó con metanol a 0 °C y después se agitó durante 5 min. El disolvente se retiró y se secó al vacío. Al producto en bruto resultante en tetrahidrofurano (2 ml) y etanol (0.1 ml) se añadió LiOH 2 N (1,094 ml, 2,189 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante 1 h, El disolvente se evaporó y se añadió HCl 1 N. La mezcla se extrajo con acetato de etilo (3 x). Los extractos orgánicos se combinaron y se secaron con sulfato sódico y se concentraron.

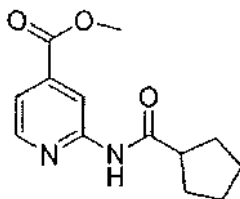
35 A 2-aminoisonicotinato de metilo (0,050 g, 0,330 mmol) y 2-aminoisonicotinato de metilo (0,050 g, 0,330 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió DIEA (0,262 ml, 1,499 mmol) seguido de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (0,875 ml, 1,499 mmol) gota a gota. La mezcla se agitó a ta durante toda una noche. La mezcla de reacción se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con acetato de etilo 0-80 % en hexanos para dar el producto deseado (0,045 g, 0,158 mmol, rendimiento del 53 %), RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,76 (s, 1 H) 8,43 (dd,  $J=5,14, 0,98$  Hz, 1 H) 8,01 (s a, 1 H) 7,65 (dd,  $J=5,14, 1,47$  Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 3,04 (quin,  $J=8,38$  Hz, 1 H) 2,40 - 2,67 (m, 2 H) 2,12 - 2,39 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 285,1 (M+H)<sup>+</sup>.



5 **2-(3,3-Difluorociclobutanocarboxamido)isonicotinato de metilo.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,77 (s a, 1 H) 8,43 (dd, *J*=5,14, 0,73 Hz, 1 H) 8,07 (s a, 1 H) 7,66 (dd, *J*=5,14, 1,47 Hz, 1 H) 3,98 (s, 3 H) 2,96 - 3,10 (m, 3 H) 2,76 - 2,93 (m, 2 H).

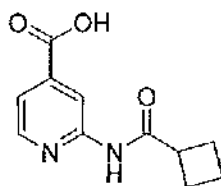


10 **2-(Ciclobutanocarboxamido)isonicotinato de metilo.** A una solución de 2-aminoisonicotinato de metilo (1,0 g, 6,57 mmol) en cloruro de metileno (25 ml) se añadió piridina (6 ml, 74,2 mmol) y después se añadió gota a gota cloruro de ciclobutanocarboxamido (0,935 g, 7,89 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se retiró, El producto en bruto se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con diclorometano al 0-20 % en metanol para dar el producto deseado (1,48 g, 6,32 mmol, rendimiento del 96 %). EM (IEN) (*m/z*): 235,2 (M+H)<sup>+</sup>.



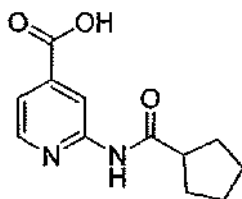
15 **2-(Ciclopentanocarboxamido)isonicotinato de metilo:**RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,81 (s, 1 H) 8,38 (dd, *J*=5,19, 0,61 Hz, 2 H) 7,61 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 3,96 (s, 3 H) 2,72 - 2,84 (m, 1 H) 1,91 - 2,01 (m, 4 H) 1,77 - 1,85 (m, 2 H) 1,61-1,70 (m, 2 H).

20

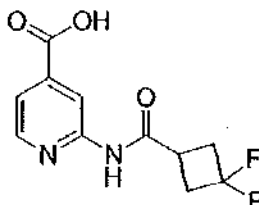


25 **2-(3,3-Difluorociclobutanocarboxamido)isonicotinato de metilo.** A 2-(ciclobutanocarboxamido)isonicotinato de metilo (0,5 g, 2,134 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (0,5 ml) se añadió LiOH, 2N (3 ml, 6,00 mmol). La mezcla de reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se retiró y el residuo se disolvió de nuevo en acetato de etilo, se neutralizó con HCl 1 N. Un sólido de color blanco se separó por precipitación. La mezcla se filtró, el sólido se lavó con agua y metanol y se secó para dar el producto deseado (0,15 g, 0,477 mmol, rendimiento del 22 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 13,61 (s a, 1 H) 10,55 (s, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,47 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 7,50 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 3,40 (t, *J*= 8,39 Hz, 1 H) 2,18 - 2,28 (m, 2 H) 2,07 - 2,16 (m, 2H) 1,90 - 2,01 (m, 1 H) 1,78 - 1,86 (m, 1 H).

30



ácido 2-(ciclopentanocarboxamido)isonicotínico: EM (IEN) ( $m/z$ ): 235,1 (M+H)<sup>+</sup>.

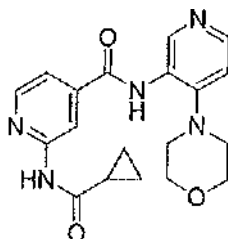


5

ácido 2-(3,3-difluorociclobutanocarboxamido)isonicotínico. EM (IEN) ( $m/z$ ): 257,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 30

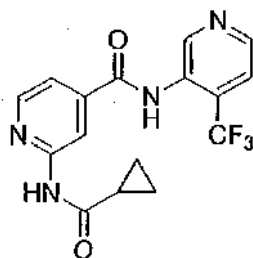
10



15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-morfolinopiridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotínico (28,1 mg, 0,136 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) para dar una suspensión de color blanco, se añadieron dimetilformamida (2,110  $\mu$ l, 0,027 mmol) (una gota) y cloruro de oxalilo (0,014 ml, 0,164 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 30 min. 4-Morfolinopiridin-3-amina (24,42 mg, se añadieron 0,136 mmol) y trietilamina (0,057 ml, 0,409 mmol). La mezcla se agitó a ta durante 2 h. A continuación se concentró, se redisolvió en 1,5 ml de dimetilformamida, y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (7,2 mg, 14 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 368 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,80 - 3,66 (m, 4H), 3,18 - 3,05 (m, 4H), 2,06 (tt, J = 6,9, 5,3 Hz, 1H), 0,97 - 0,84 (m, 4H).

20

#### Ejemplo 20



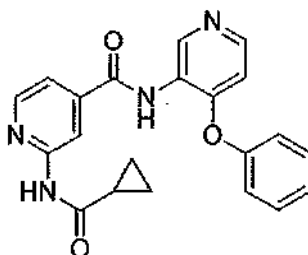
25

30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(trifluorometil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 351 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,80-10,64 (s a, 1H), 8,85 (s, 1H), 8,78 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, 5,2 Hz, 1H), 7,85 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,56 (dd, J=5,0, 1,4 Hz, 1H), 2,12-2,01 (m, 1H), 0,92-0,82 (m, 4H).

30

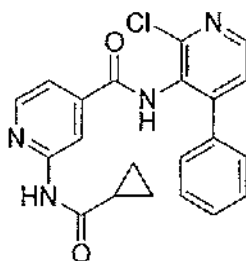


## Ejemplo 40



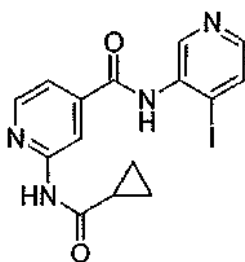
- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenoxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 375 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,02 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,52 - 8,43 (m, 1H), 8,34 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 - 7,50 (m, 1H), 7,50 - 7,45 (m, 2H), 7,31 - 7,25 (m, 1H), 7,20 - 7,15 (m, 2H), 6,79 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,88 - 0,79 (m, 4H).

## 10 Ejemplo 59



- 15 **N-(2-cloro-4-fenilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 393 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,99 (s, 1H), 10,59 (s, 1H), 8,46 (s, 3H), 7,56 - 7,50 (m, 3H), 7,46 - 7,37 (m, 4H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

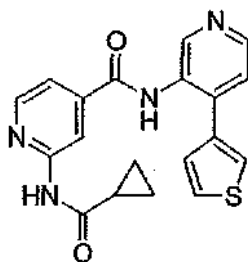
## Ejemplo 19



20

- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-yodopiridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotínico (776,5 mg, 3,77 mmol) en cloruro de metileno (30 ml) para dar una suspensión de color blanco. Después de enfriar a 0 °C, se añadieron dimetilformamida (0,029 ml, 0,377 mmol) y cloruro de oxalilo (0,363 ml, 4,14 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 2 h. Se añadió 4-yodopiridin-3-amina (829 mg, 3,77 mmol) a 0 °C, seguido de trietilamina (2,1 ml, 15,06 mmol). La mezcla se volvió homogénea. A continuación se concentró para dar un aceite de color castaño. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en cloruro de metileno (que contenía ácido acético al 1 %), dando un sólido de color castaño (1,00 %) que se usó sin caracterización adicional.
- 25
- 30

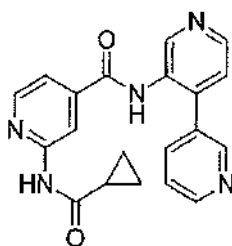
## Ejemplo 31



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(tiofen-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** En un tubo de microondas de 5 ml en una atmósfera de nitrógeno se añadió 2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-yodopiridin-3-il)isonicotinamida (40 mg, 0,098 mmol), ácido tiofen-3-ilborónico (18,81 mg, 0,147 mmol), y  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (0,196 ml, 0,392 mmol, 2,0 M en agua) en dioxano (1 ml) para dar una suspensión de color castaño. Se añadió  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$  (1,132 mg, 0,980  $\mu\text{mol}$ ) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 110 °C usando microondas durante 30 min.
- 10 Los volátiles se retiraron al vacío y el residuo se disolvió en 1,5 ml de dimetilformamida y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (7,6 mg, 21 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 365 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,97 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,57 - 8,46 (m, 3H), 7,93 (dd, J = 2,9, 1,3 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,0, 2,9 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,44 (dd, J = 5,0, 1,3 Hz, 1H), 2,12 - 1,97 (m, 1H), 0,85 (dd, J = 11,1, 3,5Hz, 4H).

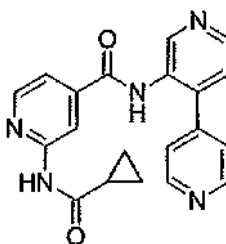
15

## Ejemplo 32



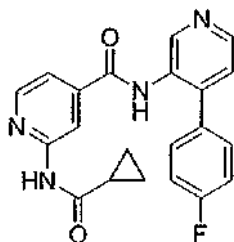
- 20 **N-([3,4'-bipiridin]-3'-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 360 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,95 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,69 (d, J = 2,7 Hz, 2H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,58 (dd, J = 4,8, 1,6 Hz, 1H), 8,49 - 8,41 (m, 2H), 7,96 - 7,90 (m, 1H), 7,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,47 (ddd, J = 7,9, 4,8, 0,7 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,85 (dd, J = 6,2, 3,8 Hz, 4H).

## 25 Ejemplo 33



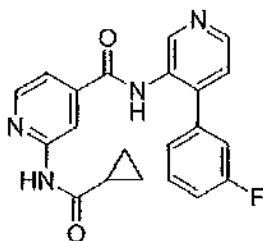
- 30 **N-([4,4'-bipiridin]-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 360 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,97 (s, 1H), 10,52 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,68 - 8,58 (m, 3H), 8,51 - 8,40 (m, 2H), 7,60 - 7,46 (m, 3H), 7,40 (dd, J = 5,1, 1,3 Hz, 1H), 2,04 (dc, J = 7,3, 5,4 Hz, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 4H).

## Ejemplo 34



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 377 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50-8,41 (m, 2H), 7,56 (dd, J = 8,7, 5,5 Hz, 2H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,40 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,35 - 7,24 (m, 2H), 2,10 -1,98 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 4H).

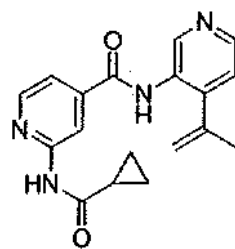
## 10 Ejemplo 35



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 377 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 2H), 7,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,51 - 7,44 (m, 1H), 7,40 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 7,27 - 7,21 (m, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 4H).

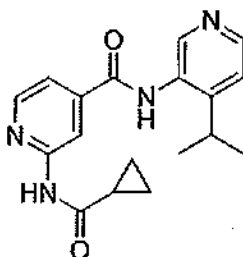
## Ejemplo 38

20



- 25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(prop-1-en-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 323 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,98 (s, 1H), 10,29 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,8 Hz, 2H), 8,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,52 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,31 -5,20 (m, 1H), 5,11 (dd, J = 1,6, 0,9 Hz, 1H), 2,10 - 2,01 (m, 4H), 0,86 (dd, J = 8,5, 2,3 Hz, 4H).

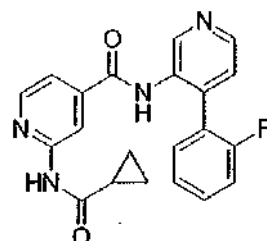
## Ejemplo 39



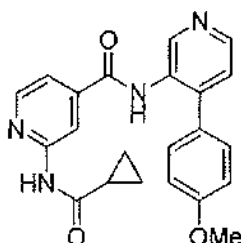
30

**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-isopropilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 325 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,59 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 3,22 - 3,06 (m, 1H), 2,13 - 2,00 (m, 1H), 1,20 - 1,16 (m, 6H), 0,86 (d, J = 8,2 Hz, 4H).

5

**Ejemplo 42**

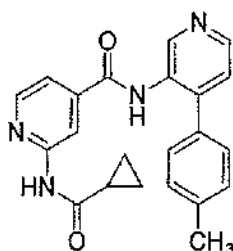
10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 377 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,98 (s, 1H), 10,41 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 2H), 7,35 - 7,22 (m, 3H), 2,03 (dc, J = 7,1, 5,4 Hz, 1H), 0,89 - 0,81 (m, 4H).

15 **Ejemplo 47**

20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-metoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 389 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (d, J = 5,0 Hz, 2H), 7,47 (dd, J = 9,8, 6,9 Hz, 3H), 7,43 (d, J = 6,2 Hz, 1H), 7,05 - 7,01 (m, 2H), 3,79 (s, 3H), 2,10 - 1,96 (m, 1H), 0,91 - 0,79 (m, 4H).

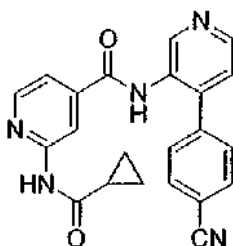
**Ejemplo 48**

25



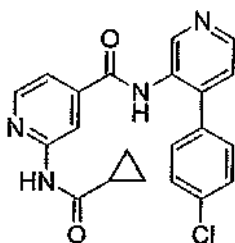
30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-(metil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 373 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,51 - 8,42 (m, 2H), 7,47 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,8 Hz, 3H), 7,27 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 2,32 (s, 3H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 0,90 - 0,80 (m, 4H).

## Ejemplo 49



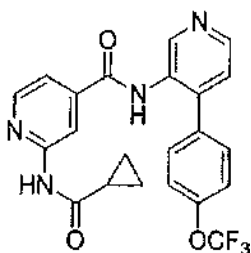
- 5 **N-(4-(4-cianofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 384 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 10,50 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,95 - 7,90 (m, 2H), 7,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,86 (dtd, J = 8,0, 5,0, 3,1 Hz, 4H).

## 10 Ejemplo 51



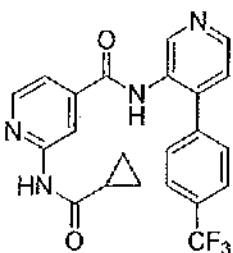
- 15 **N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 393 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,52 - 8,40 (m, 2H), 7,56 - 7,51 (m, 4H), 7,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 2,04 (dc, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 4H).

## Ejemplo 55



- 20  
25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 443 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,71 (s, 1H), 8,61 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (s, 1H), 7,66 (s, 1H), 7,64 (s, 1H), 7,55 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 2,10 - 1,98 (m, 1H), 0,92 - 0,79 (m, 4H).

## Ejemplo 56

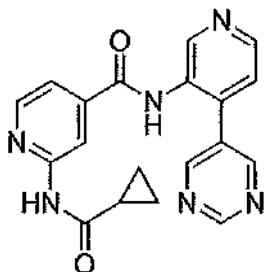


- 30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 427 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,02 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,74 (s, 1H), 8,62 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,46 (d, J =

5,1 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,85 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 7,74 (d,  $J = 8,1$  Hz, 2H), 7,55 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 3,9$  Hz, 1H), 2,10 - 1,95 (m, 1H), 0,91 - 0,81 (m, 4H).

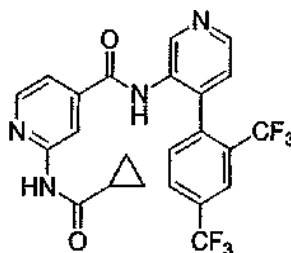
#### Ejemplo 64

5



10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(pirimidin-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 361 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (s, 1H), 9,19 (s, 1H), 8,94 (s, 2H), 8,74 (s, 1H), 8,63 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,63 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 2,03 (t,  $J=6,1$  Hz, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 4H).

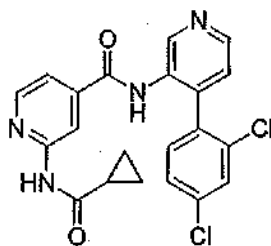
#### Ejemplo 65



15

20 **N-(4-(2,4-bis(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 495 (M+H)<sup>+</sup>. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,95 (s, 1H), 8,84 (s, 1H), 8,40 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,23 (s, 1H), 8,18 - 8,12 (m, 2H), 7,67 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,41 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,24 (dd,  $J=5,0, 1,4$  Hz, 1H), 2,01 (t,  $J=5,8$  Hz, 1H), 0,86 - 0,81 (m, 4H).

#### Ejemplo 66

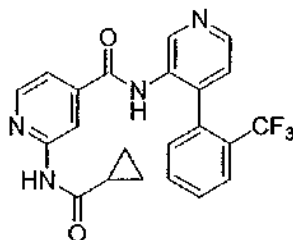


25

30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,4-diclorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 427 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 10,34 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,58 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,73 (d,  $J = 1,8$  Hz, 1H), 7,51 (dd,  $J = 8,2, 2,1$  Hz, 1H), 7,43 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,39 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,31 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 2,06 - 1,99 (m, 1H), 0,89 - 0,82 (m, 4H).

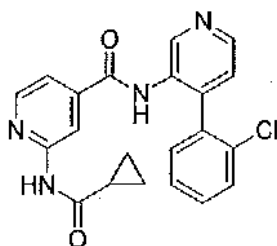
30

## Ejemplo 67



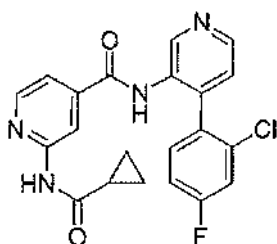
- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 427 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,95 (s, 1H), 10,19 (s, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,83 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,73 - 7,67 (m, 1H), 7,65 - 7,59 (m, 1H), 7,40 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,20 (dd, *J*=5,0, 1,4 Hz, 1H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 0,86 - 0,81 (m, 4H).

## 10 Ejemplo 68



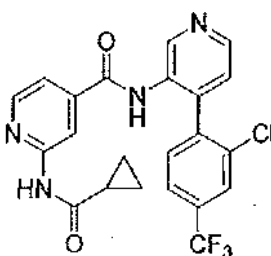
- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-clorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 393 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 10,58 (s, 1H), 8,94 (s, 1H), 8,72 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,71 (d, *J* = 5,5 Hz, 1H), 7,60 - 7,56 (m, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 3H), 7,30 (dd, *J* = 5,2, 1,2 Hz, 1H), 2,03 (quin, *J* = 6,2 Hz, 1H), 0,86 - 0,83 (m, 4H).

## 20 Ejemplo 69



- 25 **N-(4-(2-cloro-4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 393 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 10,32 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,55 (dd, *J* = 9,0, 2,6 Hz, 1H), 7,45 - 7,39 (m, 2H), 7,34 - 7,27 (m, 2H), 2,05 - 1,99 (m, 1H), 0,87 - 0,83 (m, 4H).

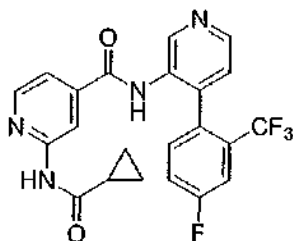
## Ejemplo 70



- 30 **N-(4-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*):

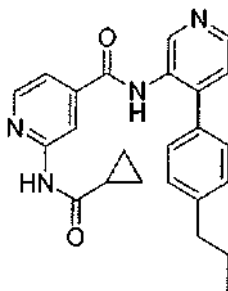
461 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 10,39 (s, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,43 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 7,99 (s, 1H), 7,81 (d, *J* = 7,0 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,48 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,30 (d, *J* = 4,0 Hz, 1H), 2,02 (quin, *J*=6,2 Hz, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 4H).

5 **Ejemplo 71**



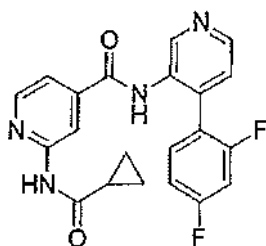
10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 445 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,96 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,55 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,41 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,28 (s, 1H), 7,75 (dd, *J*=9,3, 2,6 Hz, 1H), 7,60 (td, *J*=8,5, 2,6 Hz, 1H), 7,46 (dd, *J*=8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,36 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,23 (dd, *J*=5,2, 1,2 Hz, 1H), 2,06 - 1,96 (m, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 4H).

15 **Ejemplo 72**



20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-propilfenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 401 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 10,37 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,56 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,49-8,42 (m, 2H), 7,48 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,44 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 7,40 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,28 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 2,60 - 2,55 (m, 2H), 2,04 (quin, *J*=6,2 Hz, 1H), 1,60 (sxt, *J*=7,4 Hz, 2H), 0,90 (t, *J*=7,3 Hz, 3H), 0,86 - 0,83 (m, 4H).

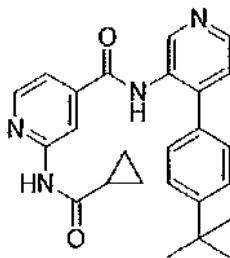
25 **Ejemplo 73**



30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 395 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 10,40 (s, 1H), 8,73 (s, 1H), 8,58 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,45 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 - 7,43 (m, 2H), 7,39 - 7,29 (m, 2H), 7,18 (td, *J* = 8,5, 2,4 Hz, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 0,89 - 0,80 (m, 4H).



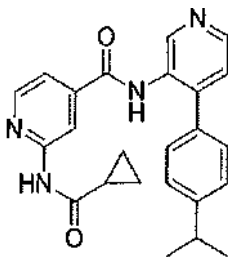
## Ejemplo 74



- 5 **N-(4-(4-(terc-butil)fenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 415 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,38 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,49 - 8,43 (m, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 5H), 7,41 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 1,30 (s, 9H), 0,87 - 0,82 (m, 4H).

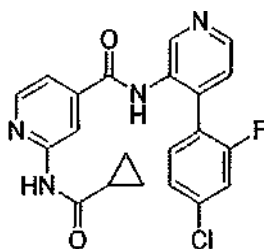
## Ejemplo 75

10



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-isopropilfenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 401 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,40 (s a, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,48 - 8,43 (m, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,41 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 7,35 (d,  $J = 8,2$  Hz, 2H), 2,96 - 2,86 (m, 1H), 2,09 - 2,00 (m, 1H), 1,22 (d,  $J = 6,7$  Hz, 6H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

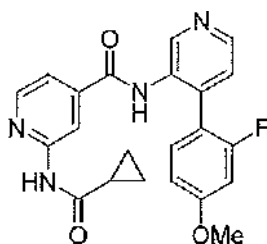
## Ejemplo 76



20

- 25 **N-(4-(4-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 411 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 1H), 10,42 (s a, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,55 (dd,  $J=10,1, 2,1$  Hz, 1H), 7,50 - 7,43 (m, 2H), 7,41 - 7,32 (m, 2H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 0,90 - 0,82 (m, 4H).

## Ejemplo 81



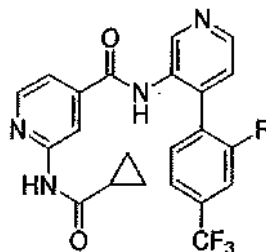
30

- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-fluoro-4-metoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 407 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 10,33 (s a, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,

$J = 5,2$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,44 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 2H), 6,94 (dd,  $J = 12,5, 2,4$  Hz, 1H), 6,87 (dd,  $J = 8,9, 2,4$  Hz, 1H), 3,80 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

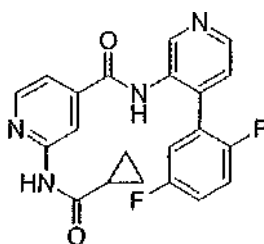
### Ejemplo 82

5



10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 445 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,98 (s, 1H), 10,47 (s a, 1H), 8,82 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,36 (s, 1H), 7,81 (d,  $J = 10,1$  Hz, 1H), 7,70 - 7,64 (m, 2H), 7,54 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 4,0$  Hz, 1H), 2,06 - 1,98 (m, 1H), 0,88 - 0,80 (m, 4H).

### Ejemplo 84

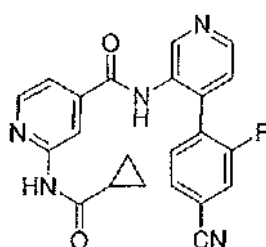


15

20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 395 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (s, 1H), 10,46 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,60 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 4H), 2,07 - 1,98 (m, 1H), 0,87 - 0,82 (m, 4H).

20

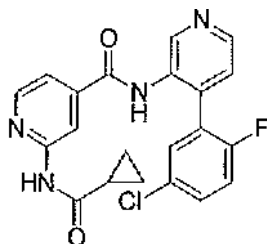
### Ejemplo 85



25 **N-(4-(4-ciano-2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 402 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,99 (s, 1H), 10,48 (s a, 1H), 8,79 (s, 1H), 8,61 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,33 (s, 1H), 7,97 (d,  $J = 9,8$  Hz, 1H), 7,79 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 7,63 (t,  $J = 7,6$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,33 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,92 - 0,79 (m, 4H).

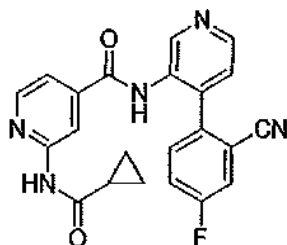
30

## Ejemplo 86



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-fluoro-5-cloro-fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 411 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 10,47 (s a, 1H), 8,72 (s, 1H), 8,59 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,45 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,40 (s, 1H), 7,51 (dd,  $J=12,2, 4,9$  Hz, 3H), 7,38 - 7,29 (m, 2H), 2,03 (t,  $J=5,2$  Hz, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 4H).

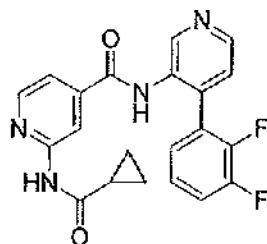
## 10 Ejemplo 89



- 15 **N-(4-(2-ciano-4-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 402 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,02 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 9,05 (dd,  $J=9,0, 5,3$  Hz, 1H), 8,76 (d,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 8,72 - 8,67 (m, 2H), 8,53 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,13 (d,  $J = 7,9$  Hz, 1H), 8,03 - 7,95 (m, 1H), 7,76 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 2,12 - 2,03 (m, 1H), 0,89 - 0,84 (m, 4H).

## Ejemplo 91

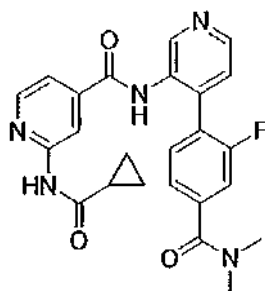
20



- 25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 395 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,97 (s, 1H), 8,75 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,43 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,51 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,46 (c,  $J=8,5$  Hz, 1H), 7,34 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 7,30 - 7,19 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,87 - 0,81 (m, 4H).

## Ejemplo 92

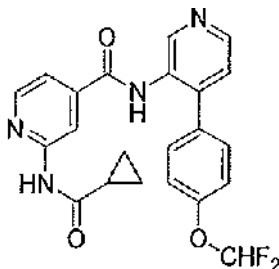
30



- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-(dimetilcarbamoil)-2-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN)

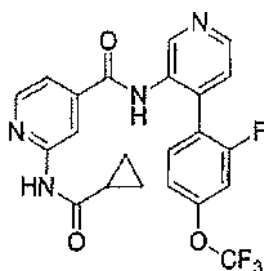
(*m/z*): 448 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 10,48 (s, 1H), 8,80 (s, 1H), 8,63 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,48 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,37 (d, *J* = 10,4 Hz, 1H), 7,35 - 7,28 (m, 2H), 2,99 (s, 3H), 2,87 (s, 3H), 2,02 (quin, *J* = 6,2 Hz, 1H), 0,84 (d, *J* = 6,1 Hz, 4H).

5 **Ejemplo 93**



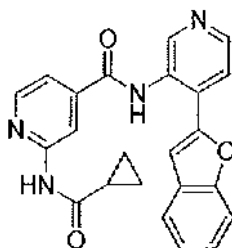
10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 425 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,00 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,59 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,49 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,41 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,31 - 7,25 (m, 3H), 2,08 - 1,99 (m, 1H), 0,88 - 0,82 (m, 4H).

15 **Ejemplo 94**



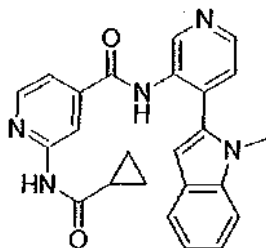
20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 461 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,99 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 8,37 (s, 1H), 7,61 - 7,47 (m, 3H), 7,37 - 7,29 (m, 2H), 2,07 - 1,99 (m, 1H), 0,88 - 0,79 (m, 4H).

**Ejemplo 95**



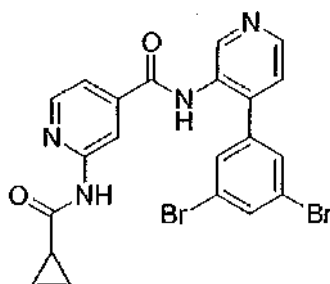
25  
30 **N-(4-(benzofuran-2-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 399 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 11,09 (s, 1H), 10,74 (s a, 1H), 8,77 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,61 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 8,57 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,95 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,66 - 7,60 (m, 2H), 7,56 (s, 1H), 7,39 (t, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,34 - 7,28 (m, 1H), 2,12 - 2,04 (m, 1H), 0,92 - 0,83 (m, 4H).

## Ejemplo 96



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(1-metil-1H-indol-2-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 412 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,98 (s, 1H), 10,43 (s a, 1H), 8,86 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,46 (s, 1H), 8,41 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,59 - 7,54 (m, 2H), 7,50 (d,  $J = 8,2$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 7,20 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 7,05 (t,  $J = 7,3$  Hz, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,65 (s, 3H), 2,05 - 1,98 (m, 1H), 0,88 - 0,81 (m, 4H).

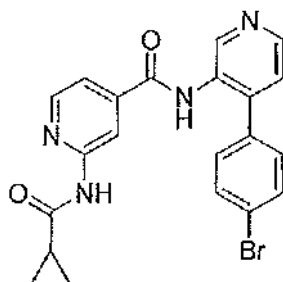
## 10 Ejemplo 167



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3,5-dibromofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,99 (s, 1 H) 10,50 (s a, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,59 (d,  $J = 4,89$  Hz, 1 H) 8,48 (d,  $J = 5,14$  Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 7,87 (t,  $J = 1,71$  Hz, 1 H) 7,71 (d,  $J = 1,47$  Hz, 2 H) 7,55 (d,  $J = 5,14$  Hz, 1 H) 7,38 (d,  $J = 5,14$  Hz, 1 H) 2,02 (dt,  $J = 12,41, 6,14$  Hz, 1 H) 0,78 - 0,87 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 517,0 (M+H)<sup>+</sup>.

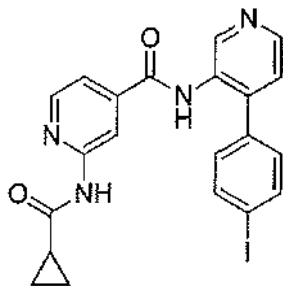
## Ejemplo 168

20



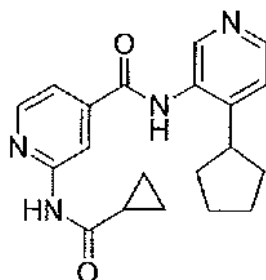
- 25 **N-(4-(4-bromofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** <sup>1</sup>H RMN (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,01 (s, 1 H) 10,44 (s a, 1 H) 8,67 (s, 1 H) 8,58 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1 H) 8,47 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 7,67 (d,  $J = 8,55$  Hz, 2 H) 7,45 - 7,51 (m, 3 H) 7,41 (d,  $J = 4,27$  Hz, 1 H) 2,00 - 2,08 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 439,0 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 169



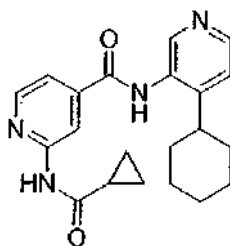
- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-yodofenil)piridin-3-il)isonicotinamida:** A un vial de microondas se añadió yoduro de cobre (I) (0,218 mg, 1,143  $\mu$ mol), yoduro de sodio (6,86 mg, 0,046 mmol), N-(4-(4-bromofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (0,01 g, 0,023 mmol) y (1S,2S)- N1,N2-dimetilciclohexano-1,2-diamina (0,325 mg, 2,287  $\mu$ mol). El recipiente se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x). A continuación se añadió dioxano (1 ml) y el recipiente se desgasificó, se purgó con nitrógeno (3 x) y después se precintó. La mezcla de reacción se agitó a 110 °C durante 24 h. Después, la mezcla se filtró a través de una capa de celite, se diluyó con acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica se secó con sulfato sódico, se filtró y después se concentró. El material en bruto se purificó por CL preparativa. RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,01 (s, 1 H) 10,42 (s, 1 H) 8,54 - 8,86 (m, 2 H) 8,34 - 8,54 (m, 2 H) 7,83 (d,  $J=8,24$  Hz, 2 H) 7,19 - 7,55 (m, 4 H) 1,91 - 2,14 (m, 1 H) 0,75 - 1,01 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 485,1 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 36



- 20 **N-(4-ciclopentilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** En un matraz de fondo redondo de 25 ml en una atmósfera de nitrógeno se disolvió 2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-yodopiridin-3-il)isonicotinamida (77 mg, 0,189 mmol), dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino) ferrocenopaladio (II), tolueno (3,10 mg, 3,77  $\mu$ mol), y CuI (1,257 mg, 6,60  $\mu$ mol) en tetrahidrofurano (2 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadió bromuro de ciclopentilcinc(II) (1,132 ml, 0,566 mmol) gota a gota en una atmósfera de nitrógeno. La mezcla se agitó a ta durante 2 h. Se añadieron 2 ml más del reactivo de cinc (5 equiv.), y dicloruro de 1,1'- bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (3,10 mg, 3,77  $\mu$ mol) se añadieron. La mezcla se calentó a 60 °C bajo atmósfera de nitrógeno durante 5 h más. Después de enfriar a ta, se trató con 0,5 ml de cloruro de amonio saturado/ $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro. La mezcla se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 1,5 ml de dimetilformamida y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (8,7 mg, 13 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 351 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,36 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 8,50 - 8,32 (m, 2H), 7,59 (d,  $J = 4,2$  Hz, 1H), 7,47 - 7,38 (m, 1H), 3,25 - 3,14 (m, 1H), 2,09 - 1,96 (m, 3H), 1,77 (t,  $J = 6,9$  Hz, 2H), 1,65 - 1,53 (m, 4H), 0,89 - 0,84 (m, 4H).

## Ejemplo 37

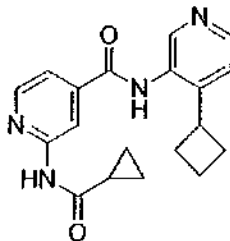


- 35 **N-(4-ciclohexilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 365 (M+H) $^+$ ; RMN  $^1$ H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,05 (s, 1H), 10,35 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,46 - 8,39 (m, 2H), 7,57 (d,  $J$

= 3,9 Hz, 1H), 7,40 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 2,05 (dd,  $J = 12,3, 5,7$  Hz, 1H), 1,75 (dd,  $J = 32,2, 16,2$  Hz, 5H), 1,40 (dd,  $J = 22,6, 10,5$  Hz, 2H), 1,29 (dd,  $J = 23,5, 11,0$  Hz, 4H), 0,89 - 0,83 (m, 4H).

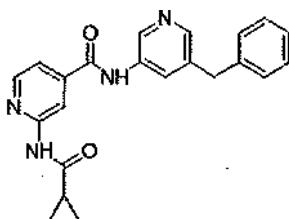
#### Ejemplo 41

5



10 **N-(4-ciclobutilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 337 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,33 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,44 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,56 (d,  $J = 4,4$  Hz, 1H), 7,37 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 3,71 (p,  $J = 9,0$  Hz, 1H), 2,26 (c,  $J = 8,4$  Hz, 2H), 2,14 - 2,02 (m, 3H), 2,01 - 1,89 (m, 1H), 1,77 (c,  $J = 9,2$  Hz, 1H), 0,93 - 0,80 (m, 4H).

#### Ejemplo 110

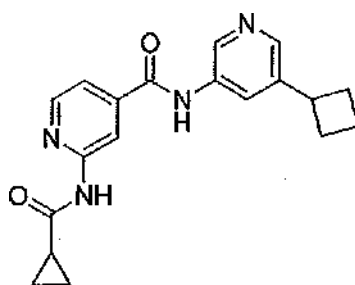


15

20 **N-(5-bencilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** A una solución de bromuro N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida and bencilcinc(II), tetrahidrofurano 0,5 M (1,384 ml, 0,692 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) que se había desgasificado y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x) se añadió aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-cloruro de metileno (0,011 g, 0,014 mmol) and yoduro de cobre (I) (2,64 mg, 0,014 mmol). La mezcla de reacción se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x). Después, la mezcla se calentó en un baño de aceite a 110 C durante 20 min. A continuación se añadieron agua and acetato de etilo and la mezcla se filtró a través de una capa de celite. La capa orgánica se separó, se secó con sulfato sódico and se concentró. La muestra se purificó usando a HPLC preparativa para dar N-(5-bencilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (1,5 mg, 3,62  $\mu$ mol, rendimiento del 2,6 %). EM (IEN) ( $m/z$ ): 373,2 (M+H)<sup>+</sup>.

25

#### Ejemplo 113



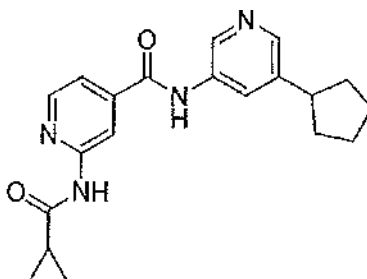
30

35 **N-(5-ciclobutilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** A una mezcla de N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (20 mg, 0,055 mmol) and carbonato potásico (45,9 mg, 0,332 mmol) se añadió dimetilformamida (1 ml). La reacción se agitó a ta hasta que todos los sólidos se disolvieron and después se añadió aducto PdCl<sub>2</sub>(dppf)-cloruro de metileno (9,04 mg, 0,011 mmol). El matraz se desgasificó and se lavó abundantemente con nitrógeno, and después se añadió bromuro de ciclobutilcinc(II) (1,107 ml, 0,554 mmol) gota a gota. El matraz se desgasificó and se lavó abundantemente con nitrógeno, and después el recipiente de reacción se cerró herméticamente and después se calentó a 90 °C durante 10 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo and cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera and se secó con sulfato de sodio. El material en bruto se purificó por CL preparativa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,69 (s a, 1 H) 8,78 (d,  $J = 2,14$  Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,52 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1 H) 8,23 (d,  $J = 1,53$  Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,55 - 7,60 (m, 1 H) 3,60 (quin,  $J = 8,70$  Hz, 1 H) 2,31 - 2,40 (m, 2 H) 2,00 - 2,19 (m, 4 H) 1,88 (c,  $J = 9,26$  Hz, 1 H) 0,84 - 0,90 (m, 4 H). EM

40

(IEN) ( $m/z$ ): 337,2 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 132

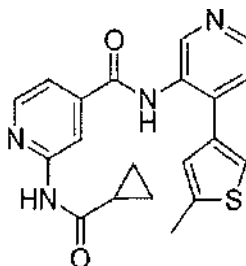


5

**N-(5-ciclopentilpiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,05 (s, 1 H) 10,64 (s, 1 H) 8,78 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,54 (s, 1 H) 8,52 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 8,27 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,02 - 8,08 (m, 1 H) 7,56 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 3,01 - 3,11 (m, 1 H) 2,02 - 2,14 (m, 3 H) 1,75 - 1,85 (m, 2 H) 1,64 - 1,74 (m, 2 H) 1,49 - 1,61 (m, 2 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 351,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10

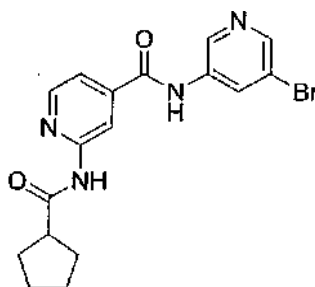
### Ejemplo 43



15

**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(5-metiltiofen-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** En un vial de 15 ml se disolvió ácido 4-(5-metiltiofen-3-il)piridin-3-amina (30 mg, 0,158 mmol) y 2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotínico (32,5 mg, 0,158 mmol) en dimetilformamida (1 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (120 mg, 0,315 mmol) y base de Hunig (0,055 ml, 0,315 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 2 días. La mezcla se purificó directamente por HPLC Prep para proporcionar el producto deseado (34,5 mg, 58 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 379 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10,95 (s, 1H), 10,17 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,52 (d, *J* = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 5,1 Hz, 1H), 8,41 (s, 1H), 7,48 (d, *J* = 3,2 Hz, 1H), 7,38 (d, *J* = 4,9 Hz, 1H), 7,34 (d, *J* = 4,3 Hz, 1H), 7,26 (dd, *J* = 3,2, 1,1 Hz, 1H), 2,10 (d, *J* = 0,6 Hz, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 0,92 - 0,82 (m, 4H).

20



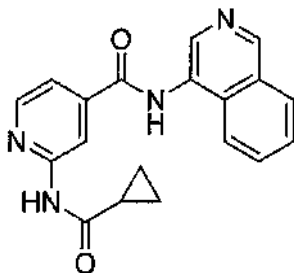
25

**N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopentanocarboxamido)isonicotinamida:** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,67 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 - 8,57 (m, 1 H) 8,47 - 8,53 (m, 2 H) 8,27 (d, *J* = 9,46 Hz, 2 H) 7,60 (dd, *J*-5,19, 1,53 Hz, 1 H) 1,61 - 1,64 (m, 1 H) 1,11 - 1,20 (m, 2 H) 0,95 - 1,04 (m, 2 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 389.391 (M+H)<sup>+</sup>.

30

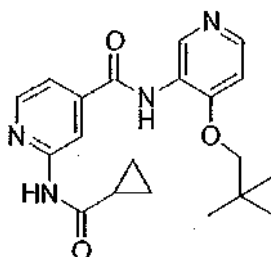


## Ejemplo de referencia 6



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(isoquinolin-4-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 333 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,06 (s, 1H), 10,81 (s, 1H), 9,28 (s, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,22 (d, J = 8,1 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,87 - 7,82 (m, 1H), 7,76 (ddd, J = 8,0, 7,0, 1,0 Hz, 1H), 7,71 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 2,14 - 2,01 (m, 1H), 0,91 - 0,82 (m, 4H).

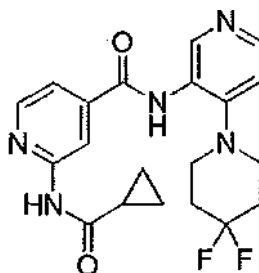
## 10 Ejemplo 44



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(neopentiloxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 369 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO)  $\delta$  10,98 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,36 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,53 (dd, J = 5,1, 1,4 Hz, 1H), 7,16 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 3,77 (s, 2H), 2,12 - 1,99 (m, 1H), 0,96 (s, 9H), 0,90 - 0,83 (m, 4H).

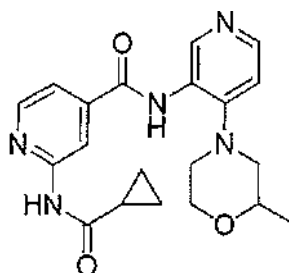
## Ejemplo 45

20



- 25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 402 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 10,05 (s, 1H), 8,58 (d, J = 10,6 Hz, 2H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,57 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,12 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,26 - 3,16 (m, 4H), 2,18 - 2,00 (m, 5H), 0,91 - 0,81 (m, 4H).

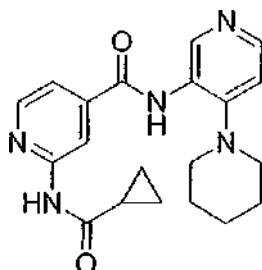
## Ejemplo 46



30

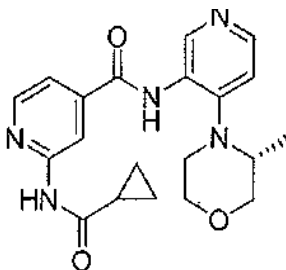
**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 382 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,05 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,28 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,04 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,84 (d, J = 10,1 Hz, 1H), 3,71 - 3,56 (m, 2H), 3,46 - 3,38 (m, 2H), 2,90 - 2,81 (m, 1H), 2,60 - 2,54 (m, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,06 (d, J = 6,2 Hz, 3H), 0,86 (d, J = 6,0 Hz, 4H).

## Ejemplo 50



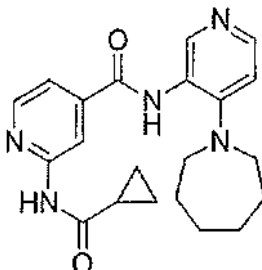
**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(piperidin-1-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 366 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,03 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,42 (s, 1H), 8,25 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,12 - 3,00 (m, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 1,60 (s, 4H), 1,54 (d, J = 4,6 Hz, 2H), 0,91 - 0,80 (m, 4H).

## Ejemplo 52



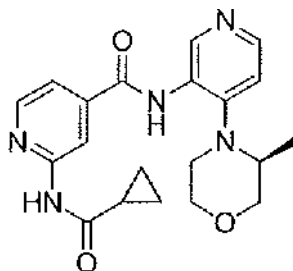
**(R)-2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3-metilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 382 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,74 (m, 2H), 3,72 - 3,65 (m, 1H), 3,57 - 3,49 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 12,1, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,84 (m, 1H), 2,12 - 2,01 (m, 1H), 0,94 - 0,84 (m, 7H).

## Ejemplo 53



**N-(4-(azepan-1-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 380 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,02 (s, 1H), 10,22 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,50 (dd, J = 5,2, 0,5 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 7,97 (s, 1H), 7,57 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,81 (d, J = 6,0 Hz, 1H), 3,48 - 3,43 (m, 4H), 2,10 - 1,99 (m, 1H), 1,68 (s, 4H), 1,48 (s, 4H), 0,91 - 0,81 (m, 4H).

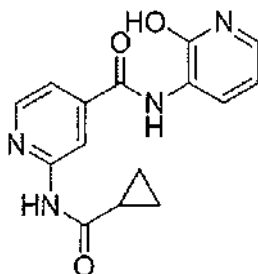
## Ejemplo 54



- 5 **(S)-2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3-metilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 382 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,07 (s, 1H), 10,00 (s, 1H), 8,78 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,32 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 7,55 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,20 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,83 - 3,73 (m, 2H), 3,72 - 3,62 (m, 1H), 3,58 - 3,51 (m, 1H), 3,46 (dd, J = 11,0, 5,6 Hz, 1H), 3,15 (ddd, J = 12,2, 6,6, 2,9 Hz, 1H), 2,90 - 2,82 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 7H).

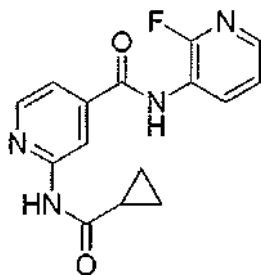
10

## Ejemplo 57



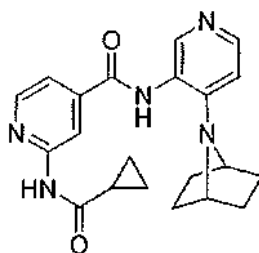
- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(2-hidroxipiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 299 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  12,18 (s, 1H), 11,08 (s, 1H), 9,44 (s, 1H), 8,61 - 8,44 (m, 2H), 8,30 (dd, J = 7,3, 1,8 Hz, 1H), 7,51 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,23 (dd, J = 6,6, 1,8 Hz, 1H), 6,42 - 6,22 (m, 1H), 2,05 (dc, J = 7,5, 5,0 Hz, 1H), 0,93 - 0,81 (m, 4H).

## 20 Ejemplo 58



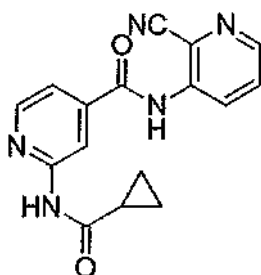
- 25 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(2-fluoropiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 301 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,06 (s, 1H), 10,61 (s, 1H), 8,57 (d, J = 0,5 Hz, 1H), 8,53 (dd, J = 5,1, 0,6 Hz, 1H), 8,20 (ddd, J = 9,6, 7,8, 1,7 Hz, 1H), 8,15 - 8,09 (m, 1H), 7,56 (dd, J = 5,1, 1,6 Hz, 1H), 7,48 - 7,40 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 0,92 - 0,81 (m, 4H).

## Ejemplo 60



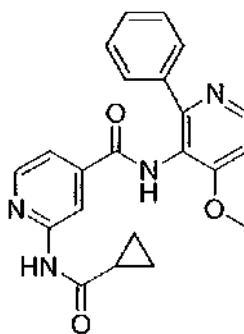
- 5 **N-(4-((1s,4s)-7-azabicyclo[2.2.1]heptan-7-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 378 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,03 (s, 1H), 10,21 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,52 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 8,15 (s, 1H), 8,13 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 7,60 (dd,  $J = 5,1, 1,4$  Hz, 1H), 6,98 (d,  $J = 5,7$  Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 2,05 (t,  $J = 5,5$  Hz, 1H), 1,66 (d,  $J = 6,8$  Hz, 4H), 1,41 (d,  $J = 6,9$  Hz, 4H), 0,91 - 0,81 (m, 4H).

## 10 Ejemplo 61



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(2-cianopiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 308 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 8,62 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 4,9$  Hz, 2H), 8,21 (dd,  $J = 8,4, 1,3$  Hz, 1H), 7,73 (dd,  $J = 8,4, 4,6$  Hz, 1H), 7,64 (dd,  $J = 5,1, 1,5$  Hz, 1H), 2,09 - 1,99 (m, 1H), 0,91 - 0,81 (m, 4H).

## Ejemplo 62

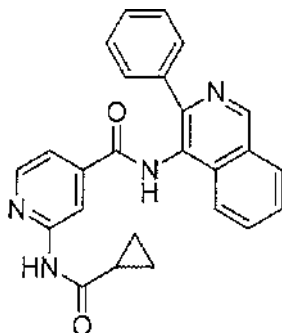


20

- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-metoxi-2-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 389 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,96 (s, 1H), 10,07 (s, 1H), 8,53 (d,  $J = 5,4$  Hz, 1H), 8,44 (s, 2H), 7,63 (d,  $J = 7,2$  Hz, 2H), 7,45 - 7,30 (m, 4H), 7,20 (d,  $J = 5,6$  Hz, 1H), 3,89 (s, 3H), 2,08 - 2,00 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 4H).

25

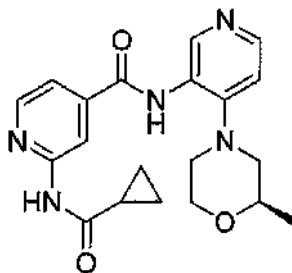
## Ejemplo de referencia 63



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(3-fenilisoquinolin-4-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 409 (M+H)<sup>+</sup>.

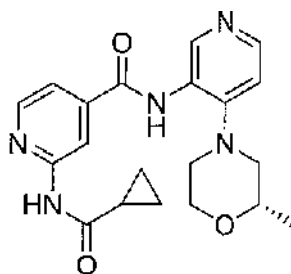
Los ejemplos 77 y 78 se resolvieron a partir del material racémico (ejemplo 46) por HPLC quiral, y las configuraciones absolutas no se determinaron.

## 10 Ejemplo 77



- 15 **(R)-2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

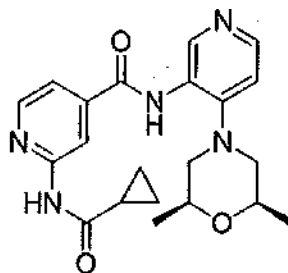
## Ejemplo 78



- 20 **(S)-2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2-metilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 382 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 79

25

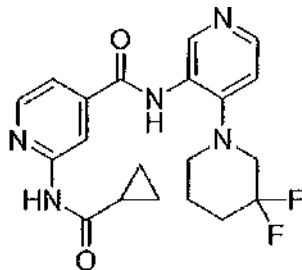


- 2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-((2S,6R)-2,6-dimetilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 396 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,04 (s, 1H), 10,14 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,39 (s,

1H), 8,26 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,76 - 3,63 (m, 2H), 3,41 - 3,37 (m, 2H), 2,50 - 2,40 (m, 2H), 2,05 (dd, J = 12,4, 6,2 Hz, 1H), 1,06 (s, 3H), 1,05 (s, 3H), 0,86 (d, J = 6,2 Hz, 4H).

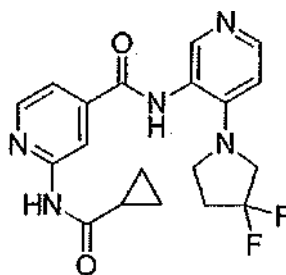
#### Ejemplo 80

5



10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3,3-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 402 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,02 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,38 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,08 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,42 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,12 - 1,97 (m, 3H), 1,77 (s, 2H), 0,91 - 0,79 (m, 4H).

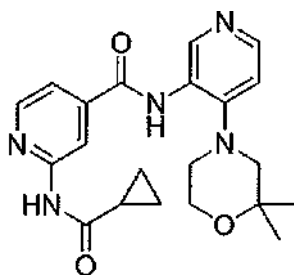
#### Ejemplo 83



15

20 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3,3-difluoropirrolidin-1-il)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 388 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 10,30 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,15 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 8,04 (s, 1H), 7,58 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 5,9 Hz, 1H), 3,82 (t, J = 13,2 Hz, 2H), 3,65 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,46 (dt, J = 21,5, 7,3 Hz, 2H), 2,05 (t, J = 6,1 Hz, 1H), 0,92 - 0,80 (m, 4H).

#### Ejemplo 87

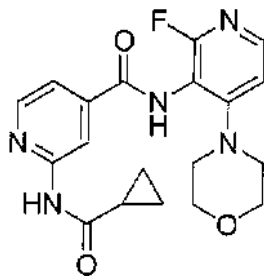


25

30 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(2,2-dimetilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 396 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,03 (s, 1H), 10,10 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,31 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 7,01 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,73 - 3,64 (m, 2H), 3,07 - 3,02 (m, 2H), 2,91 (s, 2H), 2,10 - 2,00 (m, 1H), 1,13 (s, 6H), 0,86 (d, J = 5,3 Hz, 4H).

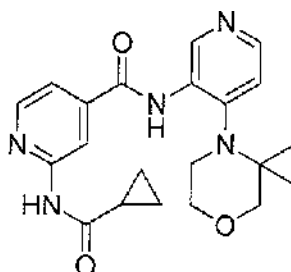
30

## Ejemplo 88



- 5 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(2-fluoro-4-morfolinopiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 386 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,04 (s, 1H), 10,20 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 7,53 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 6,96 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,72 - 3,62 (m, 4H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 1H), 0,91 - 0,80 (m, 4H).

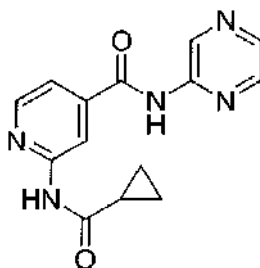
## 10 Ejemplo 90



- 15 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(3,3-dimetilmorfolino)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 396 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,13 (s, 1H), 9,97 (s, 1H), 9,26 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 7,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 3,77 (t, J = 4,6 Hz, 2H), 3,49 (s, 2H), 3,01 (a, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 1H), 1,02 (s, 6H), 0,88 (d, J = 5,6 Hz, 4H).

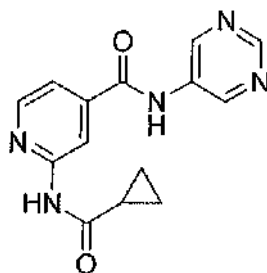
## Ejemplo de referencia 170

20



**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(pirazin-2-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 284 (M+H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo de referencia 178

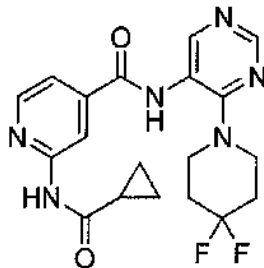


**2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(pirimidin-5-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 284 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz,

DMSO  $\delta$  11,08 (s, 1H), 10,91 (s, 1H), 9,17 (s, 2H), 8,98 (s, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 7,59 (dd,  $J = 5,1, 1,3$  Hz, 1H), 2,12 - 2,00 (m, 1H), 0,95 - 0,81 (m, 4H).

**Ejemplo de referencia 179**

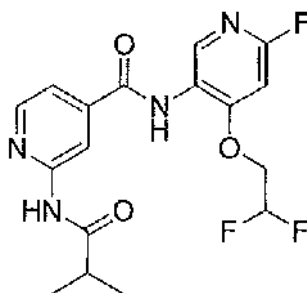
5



**2-(Ciclopropanocarbonylamino)-N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)pirimidin-5-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 403 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,99 (s, 1H), 10,79 - 10,15 (m, 1H), 8,58 (s, 1H), 8,55 - 8,46 (m, 2H), 8,38 (s, 1H), 7,58 (d,  $J = 4,7$  Hz, 1H), 3,85 - 3,69 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 5H), 0,93 - 0,77 (m, 4H).

10

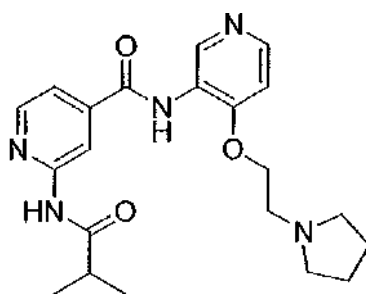
**Ejemplo 187**



15

**N-(4-(2,2-difluoroetoxi)-6-fluoropiridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 383 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,64 (s a, 1H), 10,14 (a, 1H), 8,56 (s a, 1H), 8,50 (d,  $J = 4,6$  Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,52 (s a, 1H), 7,12 (s, 1H), 6,51 - 6,25 (m, 1H), 4,55 (t,  $J = 14,2$  Hz, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 1,11 (d,  $J = 6,1$  Hz, 6H).

**Ejemplo 188**

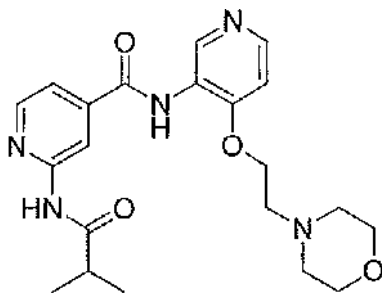


25

**2-Isobutiramido-N-(4-(2-(pirrolidin-1-il)etoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 398 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  10,64 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,66 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,49 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 8,35 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 7,53 (s, 1H), 7,20 (d,  $J = 5,8$  Hz, 1H), 4,25 (s, 2H), 2,94 (s, 2H), 2,82 - 2,74 (m, 1H), 2,63 (s, 4H), 1,64 (s, 4H), 1,11 (d,  $J = 6,9$  Hz, 6H).

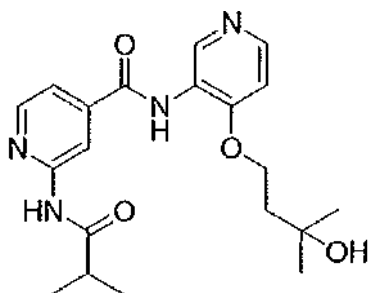


## Ejemplo 189



- 5 **2-Isobutiramido-N-(4-(2-morfolinoetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 414 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,64 (s, 1H), 10,04 (s, 1H), 8,60 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,3 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,52 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,83 - 2,73 (m, 1H), 2,72 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,51 (s, 4H), 2,47 - 2,35 (m, 4H), 1,11 (d, J = 6,9 Hz, 6H).

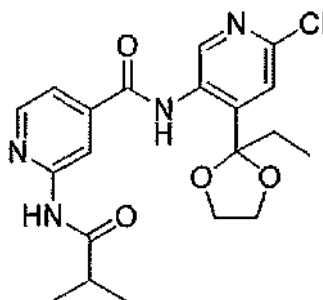
## 10 Ejemplo 190



- 15 **N-(4-(3-hidroxi-3-metilbutoxi)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 387 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,64 (s, 1H), 9,92 (s, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,49 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,35 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 7,52 (s, 1H), 7,19 (d, J = 5,7 Hz, 1H), 4,23 (t, J = 7,1 Hz, 2H), 2,78 (c, J = 7,2 Hz, 1H), 1,87 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,14 (s, 6H), 1,11 (d, J = 7,6 Hz, 6H).

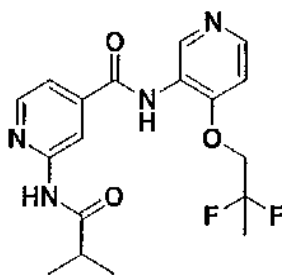
## Ejemplo 191

20



- 25 **N-(6-cloro-4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 419 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10,70 (s, 1H), 10,15 (s, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,55 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,50 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,14 - 4,05 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 2,80 (dt, J = 13,4, 6,6 Hz, 1H), 1,89 (c, J = 7,1 Hz, 2H), 1,12 (d, J = 6,7 Hz, 6H), 0,82 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

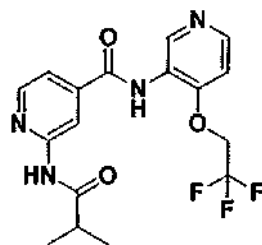
## Ejemplo 202



- 5 **N-(4-(2,2-Difluoropropoxi)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida:** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,65 (s, 1H,) 10,18 (s, 1H) 8,57 (s, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,50 (s, 1H) 8,40 (s, 1H) 7,53 (s, 1H) 7,27 (s, 1H) 4,45 (t, 2H) 2,79 (m, J = 6,5 Hz, 1H) 1,72 (t, 3H) 1,11 (d, J = 6,5 Hz); EM (IEN) ( $m/z$ ): 379,2 (M+H) $^+$ .

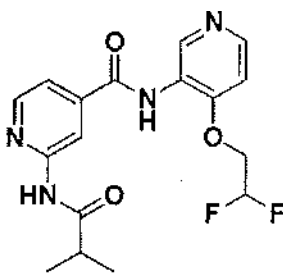
## Ejemplo 203

10



- 15 **2-Isobutiramido-N-(4-(2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida:** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,64 (s, 1H) 10,21 (s, 1H) 8,56 (s, 1H) 8,53 (s, 1H) 8,50 (d, J = 4,5 Hz, 1H) 8,44 (d, J = 5 Hz, 1H) 7,51 (d, J = 5 Hz, 1H) 7,31 (d, J = 5 Hz, 1H) 4,94 (m, 2H) 2,78 (m, J = 6,5 Hz, 1H) 1,10 (d, J = 6,5 Hz); EM (IEN) ( $m/z$ ): 383,3 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 204

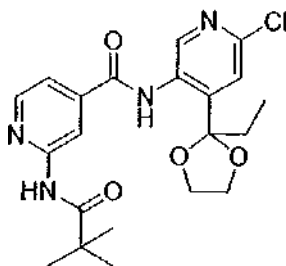


20

- N-(4-(2,2-Difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,62 (s, 1H) 10,13 (s, 1H) 8,58 (s, 1H) 8,54 (s, 1H) 8,48 (d, J = 5,0 Hz, 1H) 8,38 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 7,52 (d, J = 4 Hz, 1H) 7,26 (d, J = 5,5 Hz, 1H) 6,36 (t, J = 51,5 Hz, 1H), 4,48 (dt, J = 3,5 Hz, J=14,2 Hz, 2H) 2,77 (m, J = 6,5 Hz, 1H) 1,10 (d, J = 6,5 Hz); EM (IEN) ( $m/z$ ): 365,2 (M+H) $^+$ .

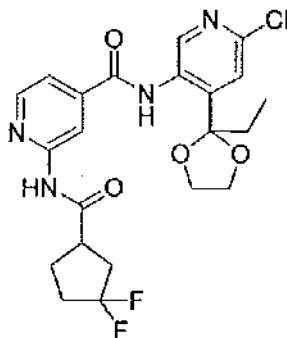
25

## Ejemplo 210

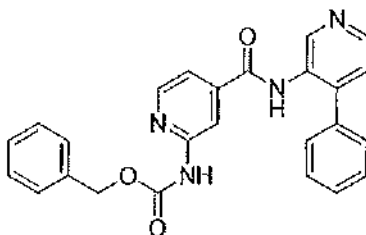


**N-(6-cloro-4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-2-pivalamidoisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 433 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,16 (s a, 1H), 10,11 (s, 1H), 8,99 (s, 1H), 8,61 - 8,55 (m, 2H), 7,53 (d,  $J = 5,2$  Hz, 1H), 7,48 (s, 1H), 4,13 - 4,06 (m, 2H), 3,92 - 3,84 (m, 2H), 1,90 (c,  $J = 7,1$  Hz, 2H), 1,28 (s, 9H), 0,83 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

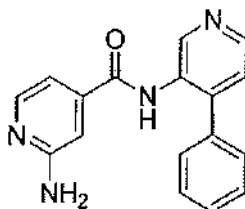
5 **Ejemplo 238**



10 **N-(6-cloro-4-(2-etil-1,3-dioxolan-2-il)piridin-3-il)-2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 481 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ 10,92 - 10,85 (m, 1H), 10,15 (s a, 1H), 8,98 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 7,53 (d,  $J = 4,3$  Hz, 1H), 7,47 (s, 1H), 4,14 - 4,03 (m, 2H), 3,93 - 3,83 (m, 2H), 2,39 (dd,  $J = 17,1, 8,9$  Hz, 2H), 2,29 - 2,03 (m, 3H), 2,00 - 1,83 (m, 3H), 0,82 (t,  $J = 7,3$  Hz, 3H).

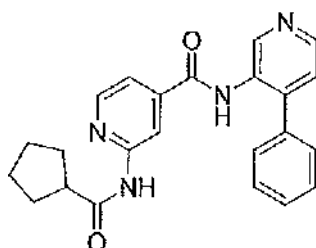


15 **(4-((4-Fenilpiridin-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de bencilo.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-cloro-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida (200 mg, 0,646 mmol), carbamato de bencilo (137 mg, 0,904 mmol), y Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (337 mg, 1,033 mmol) en dioxano (6 ml) para dar una suspensión de color castaño en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (7,25 mg, 0,032 mmol) y XANTPHOS (28,0 mg, 0,048 mmol), y la mezcla se calentó a 110 °C en una atmósfera de nitrógeno durante la noche durante 22 h. La mezcla se repartió entre acetato de etilo y agua. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó por cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol 0-8 % en cloruro de metileno para proporcionar el producto (110 mg, 20 %, 50 % de pureza). Se purificó adicionalmente una pequeña cantidad mediante HPLC prep para obtener la RMN <sup>1</sup>H: EM (IEN) ( $m/z$ ): 425 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 11,29 (s, 2H), 9,44 (s, 1H), 9,34 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 9,19 (d,  $J = 5,1$  Hz, 1H), 9,02 (s, 1H), 8,37 - 8,31 (m, 2H), 8,29 - 8,21 (m, 5H), 8,21 - 8,12 (m, 5H), 6,01 (s, 2H).



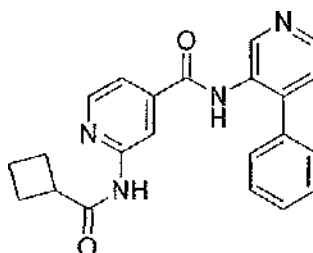
30 **2-Amino-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 250 ml se cargó con (4-((4-fenilpiridin-3-il)carbamoil)piridin-2-il)carbamato de bencilo (100 mg, 0,236 mmol) en metanol (4 ml) para dar una suspensión de color castaño. Se añadió Pd/C (25,07 mg, 0,024 mmol), y la mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) durante 6 h. La mezcla se filtró, se lavó, y se concentró para dar un sólido de color castaño claro, que se purificó usando cromatografía ultrarrápida sobre gel de sílice, eluyendo con metanol al 0-10 % en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado (25 mg, 36 %) en forma de un sólido de color blanco: EM (IEN) ( $m/z$ ): 291 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9,60 (s, 1H), 8,51 (d,  $J = 4,9$  Hz, 1H), 8,11 (d,  $J = 5,3$  Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,63 - 7,52 (m, 3H), 7,48 - 7,41 (m, 2H), 7,27 (d,  $J = 5,0$  Hz, 1H), 6,85 (s, 1H), 6,60 (dd,  $J = 5,3, 1,5$  Hz, 1H), 4,70 (s, 2H).

## Ejemplo 227

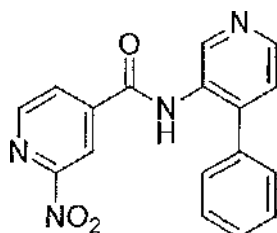


- 5 **2-(Ciclopentanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** En un vial de 5 ml se disolvió 2-amino-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida (8,8 mg, 0,030 mmol) y ácido ciclopentanocarboxílico (4,15 mg, 0,036 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (23,05 mg, 0,061 mmol) y base de Hunig (10,59  $\mu$ l, 0,061 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 18 h. La mezcla se calentó a 80 °C durante la noche. Se añadieron 2 equiv. de HATU más. Después de 18 h a 80 °C, la mezcla se purificó por HPLC prep. para
- 10 proporcionar el producto deseado (5,1 mg, 44 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 387 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,65 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,49 - 7,44 (m, 2H), 7,43 - 7,38 (m, 2H), 3,02 - 2,92 (m, 1H), 1,94 - 1,80 (m, 2H), 1,78 - 1,63 (m, 4H), 1,60 - 1,50 (m, 2H).

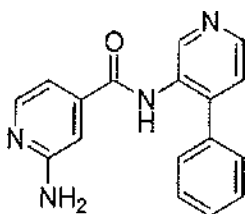
## 15 Ejemplo 212



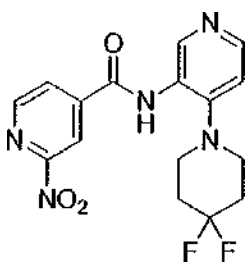
- 20 **2-(Ciclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 373 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,52 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,51 (m, 2H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,49 - 7,45 (m, 2H), 7,41 (ddd, J = 8,8, 2,8, 1,5 Hz, 2H), 3,45 - 3,37 (m, 1H), 2,30 - 2,18 (m, 2H), 2,18 - 2,07 (m, 2H), 2,02 - 1,89 (m, 1H), 1,88-1,77 (m, 1H).



- 25 **2-Nitro-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 2-nitroisonicotínico (412 mg, 2,451 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) para dar una suspensión de color blanco. Se añadió dimetilformamida (0,032 ml, 0,408 mmol), seguido de cloruro de oxalilo (0,250 ml, 2,86 mmol) (añadido gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno). Los sólidos se disolvieron en 20 min y la mezcla se volvió una solución de color castaño. Después de agitar a ta durante 1 h, la mezcla se concentró al vacío. 3-Amino-4-fenilo piridina, sal de clorhidrato (331 mg, 1,361 mmol) se añadió seguido de 10 ml de cloruro de metileno y adición gradual de base de Hunig (1,189 ml, 6,81 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 30 min. La mezcla se concentró y el residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el producto deseado (155 mg, 35 %) y un sólido de color rosa claro, así como la amina recuperada
- 30 (menos polar que el producto, 132 mg, 57 %) en forma de un sólido de color amarillo (base libre). El producto deseado: EM (IEN) ( $m/z$ ): 321 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  = 9,24 (s, 1H), 9,11 (s, 1H), 8,68 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,99 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,58 - 7,45 (m, 3H), 7,45 - 7,37 (m, 2H), 7,33 - 7,24 (m, 1H).
- 35

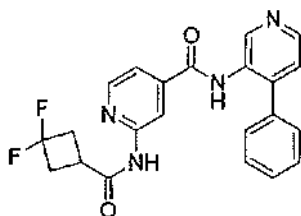


- 5 **2-Amino-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con 2-nitro-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida (153 mg, 0,478 mmol) y Pd/C (50,8 mg, 0,048 mmol) en metanol (4 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de nitrógeno (1 atm) a ta durante 3 h. La mezcla se filtró y se concentró para dar una espuma de color amarillo (135 mg, 97 %): EM (IEN) (*m/z*): 291 (M+H)<sup>+</sup>.



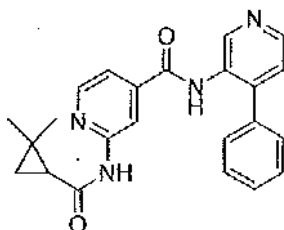
- 10 **N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-2-nitroisonicotinamida.** En un vial de 15 ml se introdujeron 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina (145 mg, 0,681 mmol) y ácido 2-nitroisonicotínico (104 mg, 0,619 mmol) en dimetilformamida (5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (470 mg, 1,237 mmol) y base de Hunig (0,216 ml, 1,237 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 22 h. La mezcla se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó usando  
 15 gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el producto deseado (206 mg, 92 %) en forma de una espuma incolora: RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,37 (s, 1H), 9,21 (s, 1H), 8,83 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,67 (s, 1H), 8,33 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 8,19 (d, J = 3,9 Hz, 1H), 7,07 (d, J = 5,4 Hz, 1H), 3,18 - 3,14 (m, 4H), 2,18 - 2,12 (m, 4H); RMN 19F (470 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -98,30 (s).

20 **Ejemplo 216**



- 25 **2-(3,3-Difluorociclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** En un vial de 5 ml se disolvió 2-amino-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida (7,6 mg, 0,026 mmol) y ácido 3,3-difluorociclobutanocarboxílico (5,34 mg, 0,039 mmol) (1 gota, exceso) en dimetilformamida (0,5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (19,91 mg, 0,052 mmol) y base de Hunig (9,14 µl, 0,052 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante la noche. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado  
 30 (1,8 mg, 16 %): EM (IEN) (*m/z*): 409 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,88 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 - 8,42 (m, 2H), 7,54 - 7,40 (m, 7H), 3,28 (dd, J = 10,1, 6,9 Hz, 1H), 2,81 (dd, J = 16,6, 8,1 Hz, 4H).

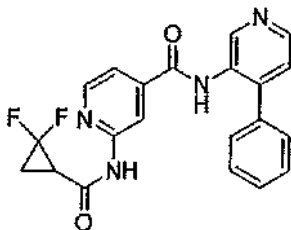
**Ejemplo 97**



35

2-(2,2-Dimetilciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 387 (M+H)<sup>+</sup>.

Ejemplo 98

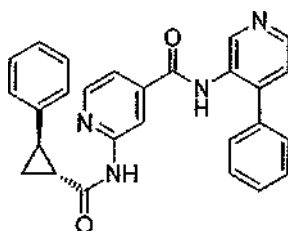


5

2-(2,2-Difluorociclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 395 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,21 (s, 1H), 10,47 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,43 (s, 1H), 7,53 - 7,44 (m, 6H), 7,40 (ddd, J = 8,4, 4,2, 1,9 Hz, 1H), 3,08 - 2,97 (m, 1H), 2,11 - 2,00 (m, 2H).

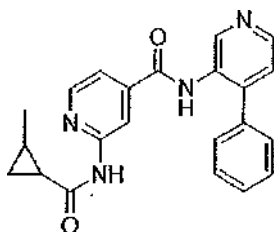
10

Ejemplo 99



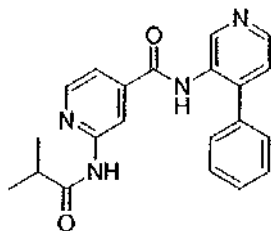
15 2-((Trans)-2-fenilciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 435 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  11,01 (s, 1H), 10,45 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,45 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 5H), 7,41 (t, J = 5,0 Hz, 2H), 7,32 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 7,21 (dd, J = 16,7, 7,3 Hz, 3H), 2,47 - 2,41 (m, 1H), 2,41 - 2,34 (m, 1H), 1,52 (dt, J = 9,2, 4,5 Hz, 1H), 1,46 - 1,37 (m, 1H).

20 Ejemplo 100



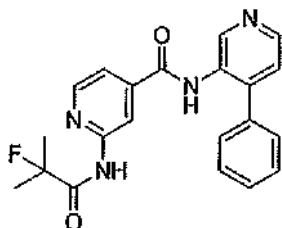
25 2-(2-Metilciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 373 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,90 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,44 (d, J = 5,2 Hz, 2H), 7,54 - 7,43 (m, 5H), 7,39 (dd, J = 8,5, 6,1 Hz, 2H), 1,79 (dt, J = 8,2, 4,2 Hz, 1H), 1,33 - 1,23 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,0 Hz, 3H), 1,08 - 1,02 (m, 1H), 0,70 (td, J = 8,0, 3,6 Hz, 1H).

30 Ejemplo 185



35 2-Isobutiramido-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida: EM (IEN) ( $m/z$ ): 361 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,63 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 - 8,42 (m, 2H), 7,45 (ddt, J = 13,2, 9,7, 7,2 Hz, 7H), 2,84 - 2,69 (m, 1H), 1,11 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

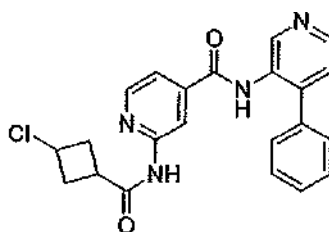
## Ejemplo 205



- 5 **2-(2-Fluoro-2-metilpropanamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 379 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,50 (s, 1H), 10,16 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 7,56 - 7,37 (m, 7H), 1,64 (s, 3H), 1,60 (s, 3H).

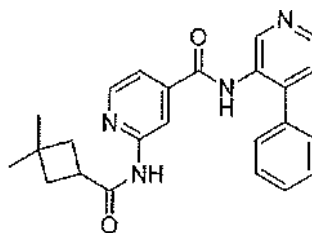
## Ejemplo 215

10



**2-(3-Chlorociclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 407 (M+H)<sup>+</sup>.

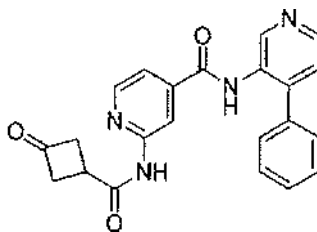
## 15 Ejemplo 217



- 20 **2-(3,3-Dimetilciclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 401 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,50 (s, 1H), 10,43 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,50 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 10,7, 5,3 Hz, 2H), 3,33 - 3,29 (m, 1H), 2,02 (t, J = 10,2 Hz, 2H), 1,95 - 1,88 (m, 2H), 1,18 (s, 3H), 1,09 (s, 3H).

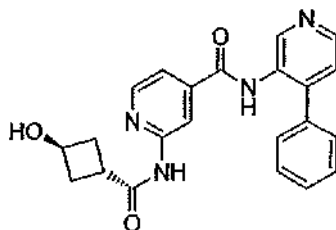
## Ejemplo 218

25



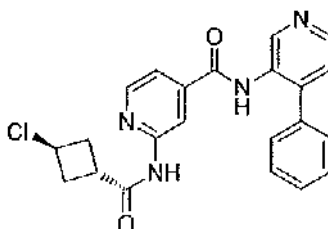
- 30 **2-(3-Oxociclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 387 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD/CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  8,82 (s, 1H), 8,64 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,47 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,73 (s, 1H), 7,54 - 7,35 (m, 7H), 3,50 - 3,45 (m, 1H), 1,38 (d, J = 6,6 Hz, 4H).

## Ejemplo 219



- 5 **2-((1,3-Trans)-3-hidroxiciclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 389 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,59 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,49 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 7,51 - 7,44 (m, 3H), 7,41 (t, J = 6,7 Hz, 2H), 5,21 (s, 1H), 3,99 (s, 1H), 2,77 (dd, J = 16,1, 8,5 Hz, 1H), 2,37 (dt, J = 9,9, 7,4 Hz, 2H), 2,04 (td, J = 10,9, 2,6 Hz, 2H).

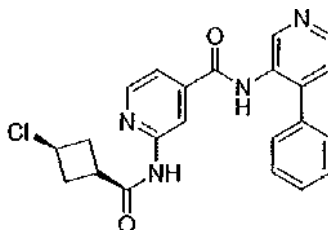
## 10 Ejemplo 220



- 15 **2-((1,3-Trans)-3-clorociclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 450 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,80 (s, 1H), 10,09 (s, 1H), 8,63 (s, 1H), 8,57 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,4 Hz, 1H), 7,13 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,65 - 4,52 (m, 1H), 3,27 - 3,17 (m, 5H), 2,79 - 2,72 (m, 2H), 2,47 (ddd, J = 18,3, 9,2, 2,8 Hz, 2H), 2,18-2,04 (m, 4H).

## Ejemplo 221

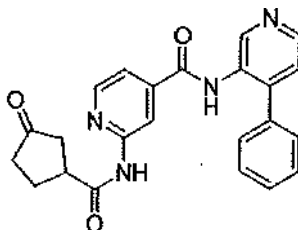
20



- 25 **2-((1,3-Cis)-3-clorociclobutanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 450 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO)  $\delta$  10,78 (s, 1H), 10,08 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,59 (s, 1H), 8,53 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,60 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 4,71 (p, J = 6,8 Hz, 1H), 3,62 (tt, J = 9,7, 4,8 Hz, 1H), 3,24 - 3,20 (m, 4H), 2,81 (ddd, J = 12,3, 7,5, 4,7 Hz, 2H), 2,58 - 2,52 (m, 2H), 2,13 (ddd, J = 19,8, 14,0, 5,5 Hz, 4H).

## Ejemplo 229

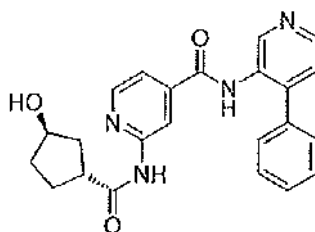
30



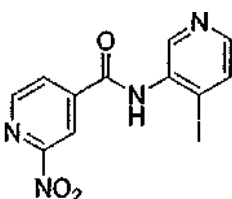
- 35 **2-(3-Oxocyclopentanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 401 ( $M+H$ )<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD/ $CDCl_3$ )  $\delta$  8,86 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,46 - 8,37 (m, 2H), 7,48 (dd, J = 9,8, 5,0 Hz, 5H), 7,43 (dd, J = 6,1, 2,7 Hz, 1H), 7,37 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 2,67 - 2,13 (m, 7H).



## Ejemplo 230



- 5 **2-((1,3-Trans)-3-hidroxiciclopentanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 403 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,62 (s, 1H), 10,44 (s, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,55 - 7,44 (m, 5H), 7,40 (dd, J = 8,3, 6,2 Hz, 2H), 4,79 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 4,14 (s, 1H), 3,00 - 2,90 (m, 1H), 2,18 - 2,05 (m, 1H), 1,95 - 1,77 (m, 2H), 1,77 - 1,65 (m, 2H), 1,61 (dt, J = 16,8, 6,5 Hz, 1H).

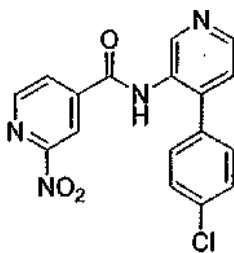


10

- N-(4-yodopiridin-3-il)-2-nitroisonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 100 ml se cargó con ácido 2-nitroisonicotínico (0,545 g, 3,24 mmol) en cloruro de metileno (12 ml) para dar una suspensión de color blanco, se añadió dimetilformamida (0,025 ml, 0,324 mmol), seguido de cloruro de oxalilo (0,312 ml, 3,57 mmol) (añadido gota a gota bajo atmósfera de nitrógeno). Los sólidos se disolvieron en 20 min y la mezcla se volvió una solución de color castaño. Después de agitar a ta durante 40 min, la CLEM mostró una conversión completa al cloruro de ácido (como éster de metilo). Se suspendió 4-yodopiridin-3-amina (0,856 g, 3,89 mmol) en 10 ml de cloruro de metileno y se enfrió a 0 °C. La solución de cloruro de ácido se añadió lentamente mediante canulación, seguido de la adición de base de Hunig (1,132 ml, 6,48 mmol). La mezcla resultante se agitó a ta durante 20 h. Se diluyó con agua y acetato de etilo. El sólido de color gris (0,569 g) se filtró y se demostró por CLEM que era el producto deseado. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano. El producto combinado (0,699 g, 58 %) se usó sin purificación adicional: EM (IEN) (*m/z*): 371 (M+H)<sup>+</sup>.

15

20

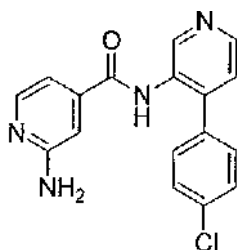


25

- N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-nitroisonicotinamida.** En un vial de 15 ml se disolvió N-(4-yodopiridin-3-il)-2-nitroisonicotinamida (130 mg, 0,351 mmol), ácido (4-clorofenil)borónico (88 mg, 0,562 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0,527 ml, 1,054 mmol) en dioxano (4 ml) para dar una solución de color castaño en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (14,45 mg, 0,018 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 80 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con metanol al 0-8 % en cloruro de metileno para proporcionar el producto deseado (81 mg, 65 %) en forma de un aceite de color castaño: EM (IEN) (*m/z*): 355 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ = 9,40 (s, 1H), 8,97 (s, 1H), 8,69 (d, J = 4,8 Hz, 1H), 8,54 (s, 1H), 8,35 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,03 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,43 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,39 - 7,30 (m, 2H), 7,30 - 7,22 (m, 1H).

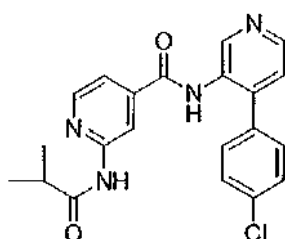
30

35



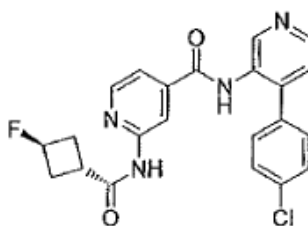
5 **2-Amino-N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** Un matraz de fondo redondo de 50 ml se cargó con N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-nitroisonicotinamida (81 mg, 0,228 mmol) y Pd/C (24,30 mg, 0,023 mmol) en metanol (3 ml). La mezcla se agitó bajo atmósfera de hidrógeno (1 atm.) a ta durante 2 h. Se filtró, y la solución orgánica combinada se concentró hasta una espuma de color amarillo (70 mg, 90 %): EM (IEN) (*m/z*): 325 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 186



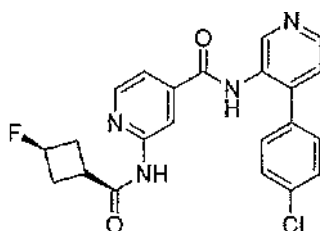
10 **N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** En un vial de 5 ml se disolvió 2-amino-N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida (14 mg, 0,043 mmol) y ácido isobutírico (7,60 mg, 0,086 mmol) en dimetilformamida (0,5 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (41,0 mg, 0,108 mmol) y base de Hunig (0,023 ml, 0,129 mmol), y la mezcla se agitó a 95 °C durante 24 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (4,0 mg, 23 %): EM (IEN) (*m/z*): 395 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,64 (s, 1H), 10,46 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,59 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,53 - 8,41 (m, 2H), 7,55 (s, 4H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,41 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 2,83 - 2,71 (m, 1H), 1,13 (s, 3H), 1,11 (s, 3H).

#### 20 Ejemplo 222



25 **N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-((1,3-trans)-3-fluorociclobutanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 425 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,77 (s, 1H), 10,70 - 10,25 (m, 1H), 8,79 (dd, J = 29,0, 5,1 Hz, 1H), 8,72 (d, J = 32,8 Hz, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 - 8,43 (m, 2H), 7,60 - 7,40 (m, 5H), 5,16 - 4,92 (m, 1H), 2,94 - 2,79 (m, 1H), 2,63 - 2,53 (m, 2H), 2,44 - 2,27 (m, 2H).

#### 30 Ejemplo 223

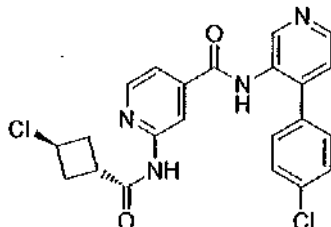


**N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-((1,3-cis)-3-fluorociclobutanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 425 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,76 (s, 1H), 10,49 (s, 1H), 8,70 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 -

8,40 (m, 2H), 7,56 (c, J = 8,7 Hz, 4H), 7,49 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,44 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 5,39 - 5,14 (m, 1H), 2,62 - 2,53 (m, 2H), 2,51 - 2,37 (m, 3H).

#### Ejemplo 224

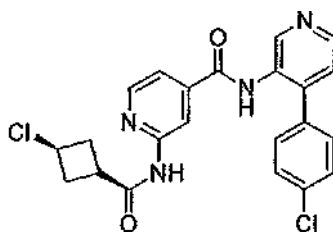
5



**N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-((1,3-trans)-3-chlorociclobutanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 441 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,82 - 8,77 (m, 1H), 8,56 - 8,41 (m, 3H), 7,51 - 7,33 (m, 6H), 4,50 - 4,40 (m, 1H), 3,17 - 3,07 (m, 1H), 2,85 - 2,75 (m, 2H), 2,65 - 2,55 (m, 2H).

10

#### Ejemplo 225

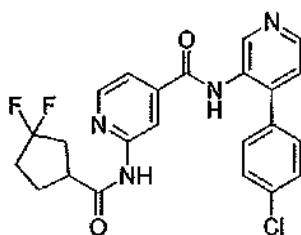


**N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-(1,3-cis)-3-chlorociclobutanocarboxamido)isonicotinamida:** EM (IEN) (*m/z*): 441 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, MeOD) δ 8,81 (s, 1H), 8,56 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,48 (s, 1H), 8,42 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,54 - 7,47 (m, 6H), 4,78 - 4,66 (m, 1H), 3,53 (dt, J = 9,5, 4,9 Hz, 1H), 2,90 (ddd, J = 10,0, 7,3, 3,5 Hz, 2H), 2,58 (ddd, J = 13,5, 9,7, 6,6 Hz, 2H).

15

20

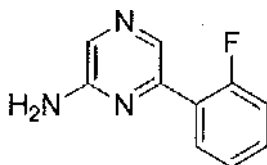
#### Ejemplo 231



**N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)isonicotinamida.** EM (IEN) (*m/z*): 457 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,83 (s, 1H), 10,51 (s, 1H), 8,68 (s, 1H), 8,58 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,54 - 8,41 (m, 2H), 7,60 - 7,52 (m, 4H), 7,50 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J = 4,7 Hz, 1H), 3,30 (m, 1H), 2,38 (dt, J = 18,5, 11,9 Hz, 2H), 2,30 - 2,03 (m, 3H), 2,00-1,86 (m, 1H).

25

30

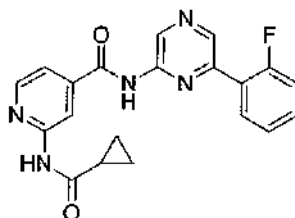


**6-(2-Fluorofenil)pirazin-2-amina.** El un vial de 15 ml se disolvió 2-bromo-6-amino-pirazina (218 mg, 1,25 mmol), ácido (2-fluorofenil)borónico (280 mg, 2,005 mmol), y Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (1,879 ml, 3,76 mmol) en dioxano (6 ml) para dar una solución de color castaño en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferrocenopaladio (II), tolueno (51,5 mg, 0,063 mmol) en una atmósfera de nitrógeno. El vial se cerró herméticamente y se calentó a 135 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. Las capas se separaron. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo 0-60 % en hexano para proporcionar el producto

35

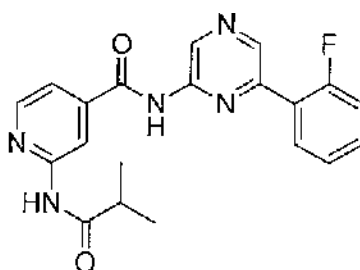
deseado (211 mg, 89 %) en forma de un sólido de color blanquecino: EM (IEN) ( $m/z$ ): 190 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8,39 (d, J = 2,7 Hz, 1H), 7,93 (s, 1H), 7,88 (td, J = 7.8, 1,8 Hz, 1H), 7,43 - 7,33 (m, 1H), 7,24 (td, J = 7,6, 1,0 Hz, 1H), 7,15 (ddd, J = 11,1, 8,3, 0,8 Hz, 1H), 4,99 (s, 2H); RMN 19F (376 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ -114,88 (s).

#### 5 Ejemplo de referencia 180



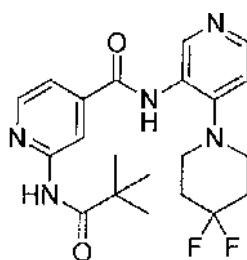
10 **2-(Ciclopropanocarboxamido)-N-(6-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)isonicotinamida.** En un vial de 5 ml se disolvió 6-(2-fluorofenil)pirazin-2-amina (18,3 mg, 0,097 mmol) y ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotínico (29,9 mg, 0,145 mmol) en dimetilformamida (0.5 ml) para dar una solución incolora. Se añadieron HATU (73,6 mg, 0,193 mmol) y base de Hunig (0,034 ml, 0,193 mmol), y la mezcla se agitó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (9,0 mg, 24 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 378 (M+H)<sup>+</sup>; RMN (500 MHz, DMSO) δ 11,06 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,84 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 8,61 (s, 1H), 8,52 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,01 (td, J = 7.8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,49 - 7,39 (m, 2H), 2,11 -2,01 (m, 1H), 0,90-0,81 (m, 4H).

#### Ejemplo de referencia 207

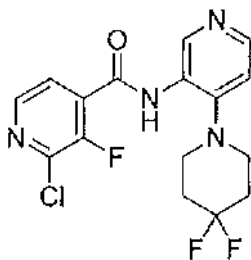


20 **N-(6-(2-fluorofenil)pirazin-2-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida:** EM (IEN) ( $m/z$ ): 380 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 11,55 (s, 1H), 10,69 (s, 1H), 9,40 (s, 1H), 8,83 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 8,64 (s, 1H), 8,51 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,02 (td, J = 7,8, 1,6 Hz, 1H), 7,65 (dd, J = 5,1, 1,5 Hz, 1H), 7,63 - 7,55 (m, 1H), 7,49 -7,38 (m, 2H), 2,88 - 2,75 (m, 1H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

#### Ejemplo 208

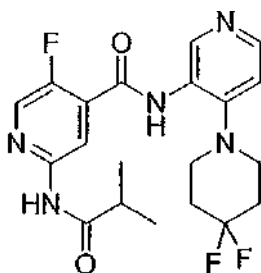


30 **N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3 -il)-2-pivalamidoisonicotinamida.** En un vial de 15 ml se disolvió 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina (23,43 mg, 0,110 mmol) y ácido 2-pivalamidoisonicotínico (22,2 mg, 0,100 mmol) en dimetilformamida (0.8 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (76 mg, 0,200 mmol) y base de Hunig (0,035 ml, 0,200 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante dos días. La mezcla se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (9,3 mg, 22 %): EM (IEN) ( $m/z$ ): 418 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,12 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,55 (s, 1H), 8,54 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 8,39 (s, 1H), 8,29 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 7,61 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,09 (d, J = 5,6 Hz, 1H), 3,43 (t, J = 11,7 Hz, 2H), 3,20 (s, 2H), 2,11-1,97 (m, 2H), 1,78 (s, 2H), 1,27 (s, 9H).



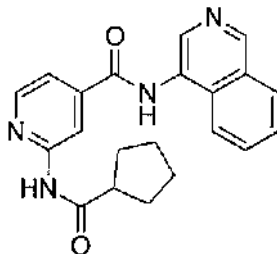
5 **2-Cloro-N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-3-fluoroisonicotinamida.** En un vial de 15 ml se disolvió 4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-amina (139 mg, 0,650 mmol) y ácido 2-cloro-3-fluoroisonicotínico (103,8 mg, 0,591 mmol) en dimetilformamida (4 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (450 mg, 1,183 mmol) y base de Hunig (0.207 ml, 1,183 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante 22 h. Se diluyó con agua y se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con salmuera, se secó y se concentró. El residuo se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo al 50 % en hexano para proporcionar el producto deseado (31,8 mg, 14,5 %) en forma de una aceite de color castaño: EM (IEN) (*m/z*): 371 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, MeOD) δ 9,14 (s, 1H), 8,37 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 8,30 (dd, J = 4,6, 3,7 Hz, 1H), 7,81 (t, J = 4,9 Hz, 1H), 7,39 (dd, J = 8,4, 4,4 Hz, 1H), 7,19 (d, J = 5,8 Hz, 1H), 3,38 - 3,31 (m, 2H), 3,25 - 3,18 (m, 2H), 2,16 - 2,02 (m, 2H), 2,01 - 1,91 (m, 2H); RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, MeOD) δ -73,28 (s), -75,17 (s).

#### 15 Ejemplo 206



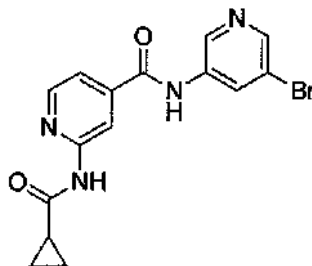
20 **N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-5-fluoro-2-isobutiramidoisonicotinamida.** En un tubo de microondas de 5 ml se añadieron 2-cloro-N-(4-(4,4-difluoropiperidin-1-il)piridin-3-il)-5-fluoroisonicotinamida (24 mg, 0,065 mmol), isobutiramida (11,28 mg, 0,129 mmol) y K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (13,42 mg, 0,097 mmol) en dioxano (0,5 ml) (desgasificado) para dar una suspensión incolora en una atmósfera de nitrógeno. Se añadieron Pd(OAc)<sub>2</sub> (1,453 mg, 6,47 μmol) y XANTPHOS (7,49 mg, 0,013 mmol). El vial se cerró herméticamente y se calentó a 150 °C durante 2 h. La mezcla se repartió entre agua y acetato de etilo. La solución orgánica se secó y se concentró. El residuo se disolvió en dimetilformamida, y se purificó por HPLC prep. para proporcionar el producto deseado (3,7 mg, 13 %): EM (IEN) (*m/z*): 422 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO) δ 10,73 (s, 1H), 10,06 (s, 1H), 8,56 (s, 1H), 8,52 (s, 1H), 8,47 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,30 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 7,11 (d, J = 5,5 Hz, 1H), 3,45 (t, J = 11,6 Hz, 2H), 3,19 (s, 2H), 2,78 (dt, J - 13,4, 6,8 Hz, 1H), 2,05 (dt, J - 20,4, 7,0 Hz, 2H), 1,83 (s, 2H), 1,12 (d, J = 6,8 Hz, 6H).

#### 30 Ejemplo de referencia 228



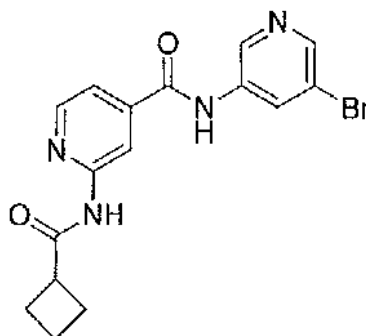
35 **2-(Ciclopentanocarboxamido)-N-(isoquinolin-4-il)isonicotinamida.** En matraz de fondo redondo de 5 ml se disolvió ácido 2-(ciclopentanocarboxamido)isonicotínico (36 mg, 0,154 mmol) e isoquinolin-4-amina (26,6 mg, 0,184 mmol) en dimetilformamida (0,8 ml) para dar una solución de color castaño. Se añadieron HATU (117 mg, 0,307 mmol) y base de Hunig (0,054 ml, 0,307 mmol), y la mezcla se agitó a ta durante la noche durante 19 h. El producto deseado se obtuvo mediante HPLC prep (5,9 mg, 10 %): EM (IEN) (*m/z*): 361 (M+H)<sup>+</sup>; RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO) δ 10,81 (s, 1H), 10,67 (s, 1H), 9,32 (s, 1H), 8,69 (s, 1H), 8,65 (s, 1H), 8,59 - 8,51 (m, 1H), 8,30 - 8,20 (m, 1H), 8,07 - 7,99 (m, 1H), 7,91 - 7,84 (m, 1H), 7,82 - 7,74 (m, 1H), 7,73 - 7,66 (m, 1H), 3,05 - 2,98 (m, 1H), 1,95 - 1,85

(m, 2H), 1,83 - 1,66 (m, 4H), 1,64 - 1,54 (m, 2H).



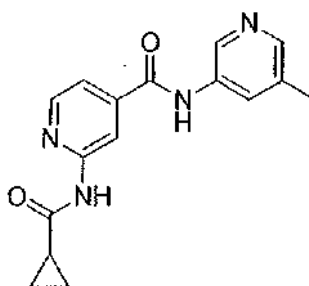
- 5 **N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** A 5-bromopiridin-3-amina (0,2 g, 1,156 mmol) y ácido 2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotínico (0,238 g, 1,156 mmol) en dimetilformamida (2 ml) se añadió DIEA (1,009 ml, 5,78 mmol) seguido de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (0,675 ml, 2,312 mmol) gota a gota. La reacción se agitó a ta durante 3 días, y después se calentó a 80 °C durante 3 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y agua, Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera y se secaron con sulfato sódico
- 10 y se evaporaron. El producto en bruto se purificó usando gel de sílice cromatografía ultrarrápida, eluyendo con acetato de etilo 0-100 % en hexanos para dar el producto deseado (0,155 g, 0,429 mmol, rendimiento del 37 %) en forma de un sólido de color blanco. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 8,67 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 - 8,57 (m, 1 H) 8,47 - 8,53 (m, 2 H) 8,27 (d, *J*=9,46 Hz, 2 H) 7,60 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 1,61 -1,64 (m, 1 H) 1,11 -1,20 (m, 2 H) 0,95 - 1,04 (m, 2 H).

15



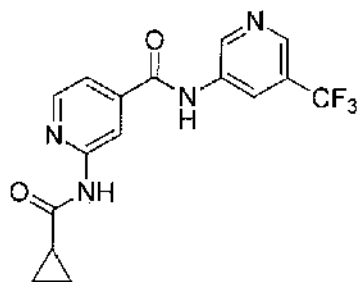
**2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-bromopiridin-3-il)isonicotinamida.** EM (IEN) (*m/z*): 375 (M+H)<sup>+</sup>.

20 **Ejemplo 102**



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-metilpiridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,66 (s, 1 H) 8,72 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,44 - 8,58 (m, 2 H) 8,21 (d, *J*=1,22 Hz, 1 H) 7,99 - 8,08 (m, 1 H) 7,56 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,33 (d, *J*=0,61 Hz, 3 H) 2,03 - 2,13 (m, 1 H) 0,77 - 0,94 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 297,2 (M+H)<sup>+</sup>.

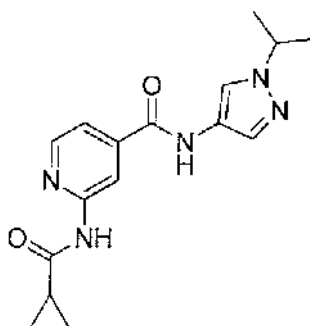
## Ejemplo 150



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(trifluorometil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,01 -11,11 (m, 2 H) 9,19 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,60 - 8,63 (m, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 351,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 171

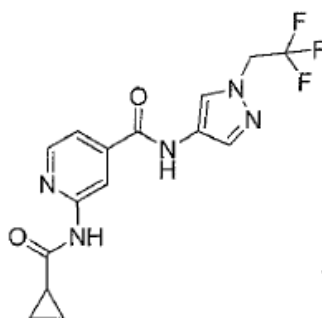
10



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(1-isopropil-1H-pirazol-4-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,01 (s, 1 H) 10,69 (s a, 1 H) 8,50 - 8,54 (m, 1 H) 8,49 (dd, *J*=5,19, 0,92 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=0,61 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=0,61 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 4,51 (quin, *J*=6,64 Hz, 1 H) 1,99 - 2,10 (m, 1 H) 1,42 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H) 0,76 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 314,1 (M+H)<sup>+</sup>.

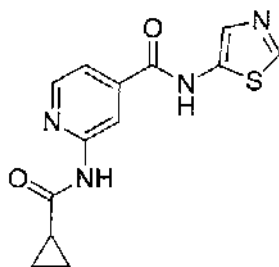
## Ejemplo de referencia 172

20



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-pirazol-4-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,03 (s a, 1 H) 10,82 (s a, 1 H) 8,53 - 8,56 (m, 1 H) 8,50 (dd, *J*=5,04, 0,76 Hz, 1 H) 8,27 (s, 1 H) 7,74 (d, *J*=0,61 Hz, 1 H) 7,54 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 5,16 (c, *J*=9,36 Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 354,0 (M+H)<sup>+</sup>.

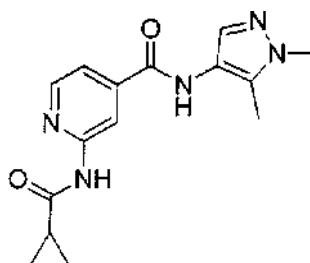
## Ejemplo de referencia 173



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(tiazol-5-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,04 (s a, 1 H) 11,06 (s, 1 H) 8,66 (s, 1 H) 8,58 - 8,63 (m, 1 H) 8,53 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,01-2,12 (m, 1 H) 0,83 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 289,0 (M+H)<sup>+</sup>.

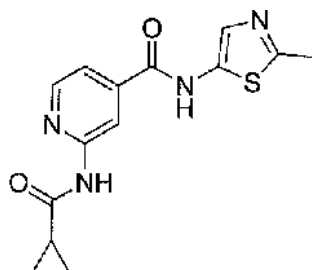
## Ejemplo de referencia 175

10



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(1,5-dimetil-1H-pirazol-4-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,95 (s, 1 H) 9,93 (s, 1 H) 8,49 - 8,53 (m, 1 H) 8,47 (dd, *J* = 5,02, 0,75 Hz, 1 H) 7,53 (dd, *J* = 5,14, 1,63 Hz, 1 H) 7,49 (s, 1 H) 3,74 (s, 3 H) 2,20 (s, 3 H) 1,99 - 2,09 (m, 1 H) 0,82 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 300,1 (M+H)<sup>+</sup>.

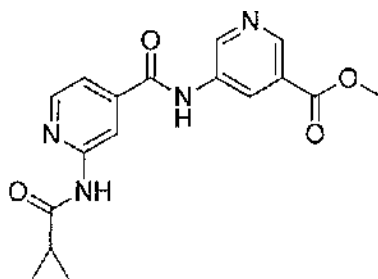
## Ejemplo de referencia 177



20

- 2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2-metiltiazol-5-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,82 (s a, 1 H) 11,01 (s, 1 H) 8,55 - 8,59 (m, 1 H) 8,52 (dd, *J* = 5,15, 0,63 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=5,14, 1,63 Hz, 1 H) 7,55 (s, 1 H) 2,59 (s, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 303,1(M+H)<sup>+</sup>.

## 25 Ejemplo 101



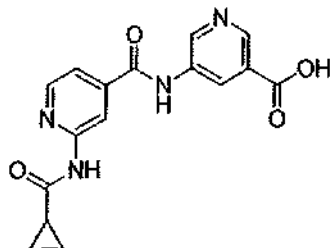
- 30 **5-(2-(Ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)nicotinato de metilo.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,08 (s, 1 H) 10,95 (s a, 1 H) 9,17 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,86 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,74 - 8,81 (m, 1 H) 8,58 (d, *J* =



0,61 Hz, 1 H) 8,53 - 8,56 (m, 1 H) 7,60 (dd,  $J = 5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 3,93 (s, 3 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 341,0 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 103

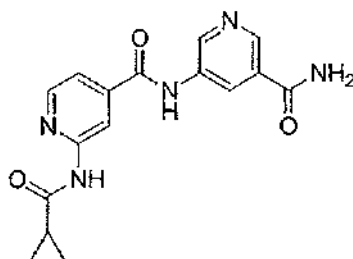
5



**ácido 5-(2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)nicotínico.** A una solución de 5-(2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)nicotinato de metilo en tetrahidrofurano (2 ml) y metanol (0,2 ml) se añadió LiOH 2 N (1,8 ml, 3,60 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. El disolvente se retiró al vacío, y después se redisolvió en acetato de etilo y HCl 1 N. La capa orgánica se recogió, y se secó con sulfato sódico, se filtró y se evaporó. El residuo se secó al vacío para dar el producto deseado (0,02 g, 0,061 mmol, rendimiento del 83 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H) 9,06 (s, 1 H) 8,80 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,64 (s a, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,53 (dd,  $J = 5,19, 0,61$  Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,60 (dd,  $J = 5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 327,2 (M+H)<sup>+</sup>.

15

### Ejemplo 105

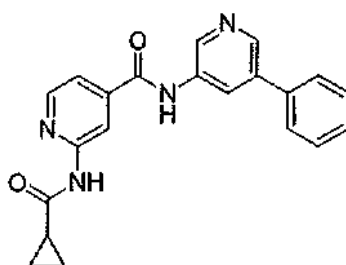


20

**5-(2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)nicotinamida.** En un matraz de fondo redondo pequeño, se disolvió ácido 5-(2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)nicotínico (0,015 g, 0,046 mmol) en dimetilformamida (2 ml). A esta solución se añadió HATH (0,026 g, 0,069 mmol) y DIEA (0,080 ml, 0,460 mmol). Finalmente, se añadió cloruro de amonio (0,020 g, 0,368 mmol) y la mezcla de reacción se agitó a ta durante 3 h. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,90 (s a, 1 H) 9,05 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,81 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,61 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,57 (d,  $J=1,53$  Hz, 1 H) 8,52 - 8,55 (m, 1 H) 8,21 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,63 (s, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,82 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 326,1 (M+H)<sup>+</sup>.

25

### Ejemplo 104

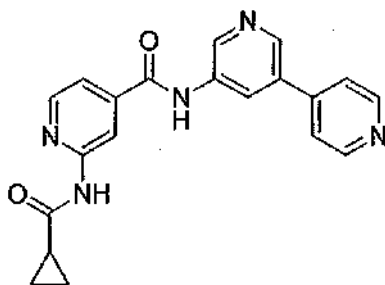


35

**2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** A N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (26 mg, 0,072 mmol) y ácido fenilborónico (8,78 mg, 0,072 mmol) se añadió dimetilformamida (2 ml). La reacción se agitó a ta hasta que todos los sólidos se disolvieron. Después, se añadió complejo de [1,1'-bis(difenilfosfino) ferroceno]dicloropaldio (II) con diclorometano (1:1) (11,76 mg, 0,014 mmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación carbonato sódico 2

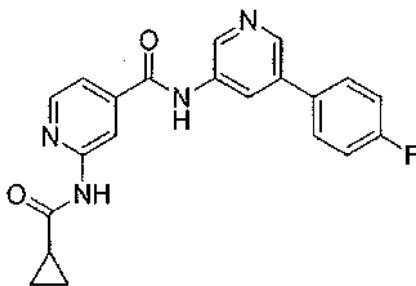
M, (0,054 ml, 0,108 mmol) se añadió gota a gota. El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno y después recipiente de reacción se cerró herméticamente y después se calentó a 80 °C durante 2,5 h. La reacción se diluyó con acetato de etilo y cloruro de amonio saturado. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio. El material en bruto se purificó por CL preparativa. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,08 (s, 1 H) 10,83 (s a, 1 H) 8,95 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,68 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,58 (d, *J*=0,61 Hz, 1 H) 8,55 (dd, *J* = 5,04, 0,76 Hz, 1 H) 8,46 (t, *J*=2,29 Hz, 1 H) 7,73 (dd, *J*=8,24, 1,22 Hz, 2 H) 7,60 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,55 (t, *J*=7,63 Hz, 2 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 359,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 106



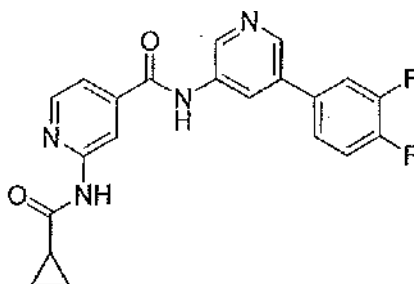
**N-([3,4'-bipiridin]-5-yl)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,08 (s, 1 H) 10,89 (s, 1 H) 9,02 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,81 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,69 - 8,75 (m, 2 H) 8,59 (s, 1 H) 8,58 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,56 (dd, *J*=5,04, 0,76 Hz, 1 H) 7,77 - 7,80 (m, 2 H) 7,60 (dd, *J* = 5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 360,1 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 111



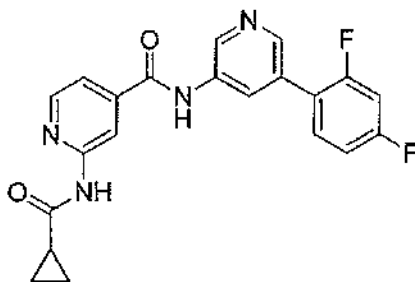
**2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(4-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,04 (s, 1 H) 10,80 (s a, 1 H) 8,93 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,66 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,14 Hz, 1 H) 8,43 (t, *J*=2,20 Hz, 1 H) 7,77 (dd, *J*=8,80, 5,38 Hz, 2 H) 7,59 (dd, *J*=5,14, 1,22 Hz, 1 H) 7,37 (t, *J*=8,80 Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 377,2 (M+H)<sup>+</sup>.

#### Ejemplo 112



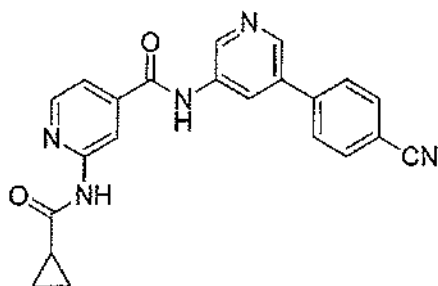
**2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(3,4-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,05 (s, 1 H) 10,81 (s a, 1 H) 8,94 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,69 (d, *J*=1,96 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,14 Hz, 1 H) 8,45 (t, *J*=2,08 Hz, 1 H) 7,83 - 7,90 (m, 1 H) 7,56 - 7,64 (m, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 395,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 114



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,4-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, METHANOL- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,95 (d,  $J=2,45$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,49 - 8,53 (m, 2 H) 8,46 (s, 1 H) 7,65 (td,  $J=8,86$ , 6,48 Hz, 2 H) 7,57 (dd,  $J=5,14$ , 1,47 Hz, 1 H) 7,12 - 7,22 (m, 3 H) 1,91 - 1,98 (m, 1 H) 1,01 - 1,07 (m, 2 H) 0,91 - 0,97 (m, 2 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 395,1 (M+H) $^+$ .

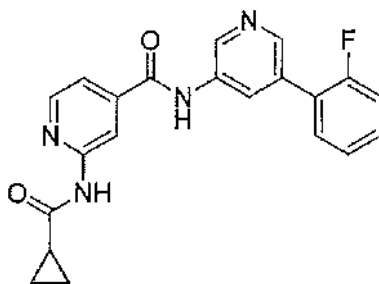
## 10 Ejemplo 115



- 15 **N-(5-(4-cianofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Metanol- $d_4$ )  $\delta$  ppm 8,97 (s, 1 H) 8,69 (d,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,51 (d,  $J=4,89$  Hz, 1 H) 7,92 (s, 4 H) 7,89 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 7,58 (d,  $J=5,14$  Hz, 1 H) 1,94 (s, 1 H) 1,04 (d,  $J=3,91$  Hz, 2 H) 0,91 - 0,98 (m, 2 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 384,2 (M+H) $^+$ .

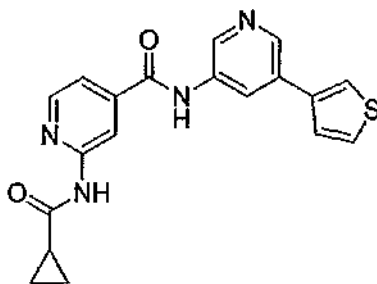
## Ejemplo 116

20



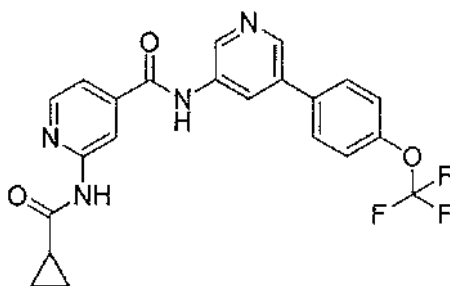
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,86 (d,  $J=2,45$  Hz, 1 H) 8,74 (s, 1 H) 8,64 (t,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,49 (dd,  $J=5,14$ , 0,73 Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 8,33 (s, 1 H) 7,66 (dd,  $J=5,14$ , 1,71 Hz, 1 H) 7,48 - 7,56 (m, 1 H) 7,39 - 7,46 (m, 1 H) 7,18 - 7,27 (m, 2 H) 1,62 - 1,67 (m, 1 H) 1,13 - 1,21 (m, 2 H) 0,94 - 1,05 (m, 2 H). RMN  $^{19}\text{F}$  (376 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\square$  ppm -117,44 (s, 1 F). EM (IEN) ( $m/z$ ): 377,1 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 117



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(tiofen-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,04 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H) 8,85 (d,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 8,75 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,14$  Hz, 1 H) 8,44 (t,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 8,01 (dd,  $J=2,93, 1,47$  Hz, 1 H) 7,74 (dd,  $J=5,14, 2,93$  Hz, 1 H) 7,59 (ddd,  $J=5,01, 3,55, 1,47$  Hz, 2 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 0,80 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 365,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

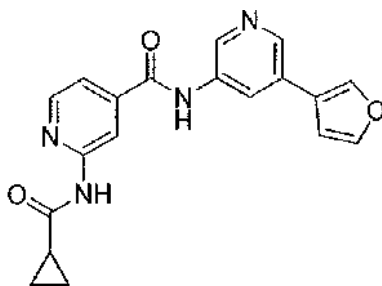
## 10 Ejemplo 120



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(4-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,08 (s, 1 H) 10,85 (s a, 1 H) 8,96 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,70 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,48 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,87 (d,  $J=8,55$  Hz, 2 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,22$  Hz, 1 H) 7,55 (d,  $J=8,24$  Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 443,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

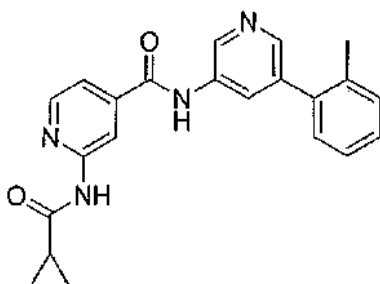
## Ejemplo 121

20



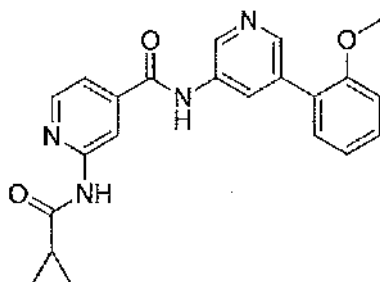
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(furan-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,77 (s a, 1 H) 8,81 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,67 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,35 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,84 (t,  $J=1,68$  Hz, 1 H) 7,59 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 7,02 (d,  $J=1,22$  Hz, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 349,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Ejemplo 122



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(o-tolil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,09 (s, 1 H) 11,02 (s, 1 H) 9,07 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,48 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,62 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,30 - 7,42 (m, 4 H) 2,31 (s, 3 H) 2,06 (quin, *J*=6,26 Hz, 1 H) 0,81 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 373,3 (M+H)<sup>+</sup>.

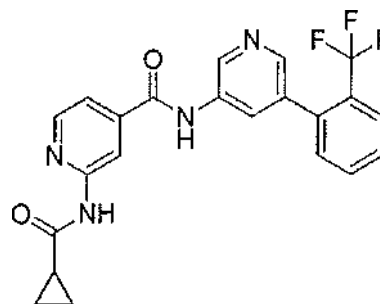
## 10 Ejemplo 123



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-metoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,33 (s, 1 H) 11,12 (s, 1 H) 9,21 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,72 - 8,79 (m, 2 H) 8,53 - 8,62 (m, 2 H) 7,69 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,46 - 7,58 (m, 2 H) 7,22 - 7,30 (m, 1 H) 7,10 - 7,19 (m, 1 H) 3,86 (s, 3 H) 2,07 (quin, *J*=6,26 Hz, 1 H) 0,85 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 389,3 (M+H)<sup>+</sup>.

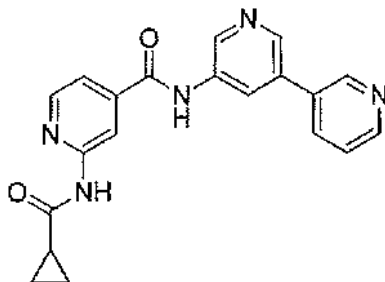
## Ejemplo 124

20



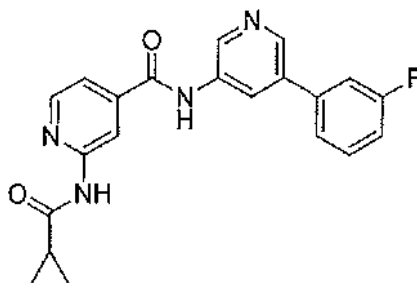
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-(trifluorometil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,13 (d, *J*=11,29 Hz, 2 H) 9,15 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,51 - 8,60 (m, 2 H) 8,46 (d, *J* = 1,22 Hz, 1 H) 8,41 (s, 1 H) 7,91 - 8,00 (m, 1 H) 7,79 - 7,87 (m, 1 H) 7,70 - 7,78 (m, 1 H) 7,64 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,56 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 7,09 - 7,38 (m, 1 H) 2,06 (quin, *J*=6,10 Hz, 1 H) 0,80 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 427,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 125



- 5 **N-([3,3'-bipiridin]-5-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,08 (s, 1 H) 10,87 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,95 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,74 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,67 (dd, *J* = 4,73, 1,37 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,50 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,16 (dt, *J* = 7,86, 1,87 Hz, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 360,2 (M+H)<sup>+</sup>.

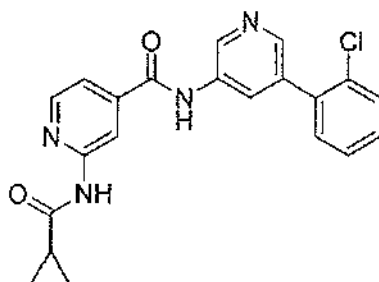
## 10 Ejemplo 126



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(3-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) 8,96 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,72 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 8,48 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,57 - 7,65 (m, 4 H) 7,27 - 7,34 (m, 1 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 377,2 (M+H)<sup>+</sup>.

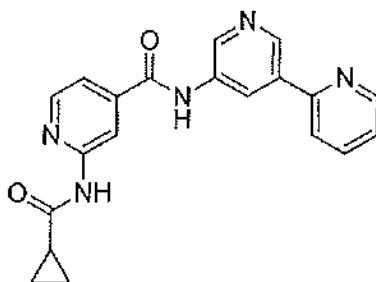
## Ejemplo 127

20



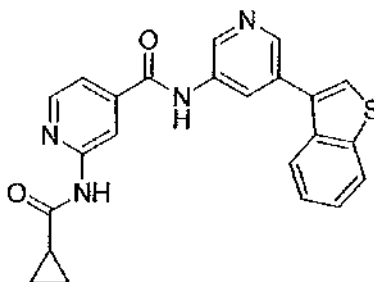
- 25 **N-(5-(2-clorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,30 - 8,33 (m, 1 H) 7,63 - 7,68 (m, 1 H) 7,59 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 3 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,88 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 393,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 128



- 5 **N-([2,3'-bipiridin]-5'-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s a, 1 H) 10,90 (s a, 1 H) 9,00 -9,08 (m, 2 H) 8,90 (s, 1H) 8,75 (d, *J*=3,97 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,08 (d, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,97 (t, *J*= 7,78 Hz, 1 H) 7,62 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 7,46 (dd, *J*=6,71, 5,49 Hz, 1 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 360,2 (M+H)<sup>+</sup>.

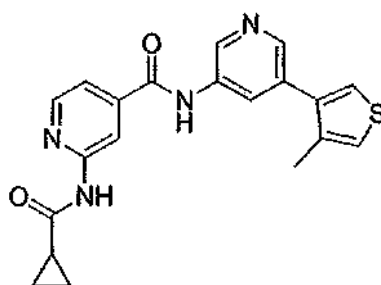
## 10 Ejemplo 129



- 15 **N-([2,3'-bipiridin]-5'-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,08 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 9,02 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,63 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,49 (s, 1 H) 8,15 (d, *J*=7,32 Hz, 1 H) 8,07 (s, 1 H) 7,99 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,61 (dd, *J* = 5,04, 1,37 Hz, 1 H) 7,47 - 7,56 (m, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 415,2 (M+H)<sup>+</sup>.

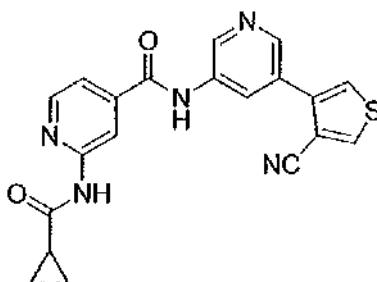
## Ejemplo 130

20



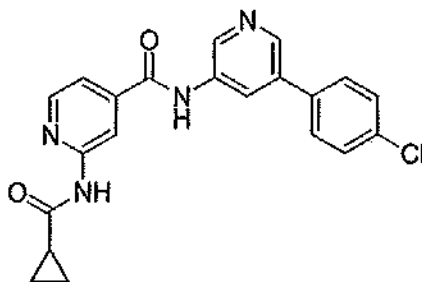
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(4-metiltien-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,80 (s, 1 H) 8,92 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,52 - 8,55 (m, 1 H) 8,45 (d, *J*= 1,83 Hz, 1 H) 8,27 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,68 (d, *J*=3,36 Hz, 1 H) 7,58 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J*=3,20, 1,07 Hz, 1 H) 2,30 (s, 3 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 379,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 131



- 5 **N-(5-(4-cianotiofen-3-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, dimetilformamida)  $\delta$  ppm 11,25 (s a, 1 H) 11,12 (s, 1 H) 9,32 (d,  $J=2,45$  Hz, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,93$  Hz, 1 H) 8,93 (s, 1 H) 8,87 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,84 (t,  $J=2,08$  Hz, 1 H) 8,69 (d,  $J=5,14$  Hz, 1 H) 8,36 (d,  $J=3,18$  Hz, 1 H) 7,86 (dd,  $J=5,14, 1,47$  Hz, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 1 H) 1,04 - 1,17 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 390,1 (M+H) $^+$ .

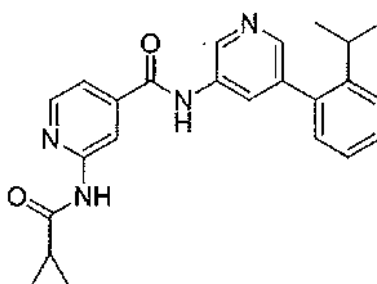
## 10 Ejemplo 133



- 15 **N-(5-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,85 (s a, 1 H) 8,95 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,69 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,47 (t,  $J=2,29$  Hz, 1 H) 7,74 - 7,80 (m, 2 H) 7,56 - 7,63 (m, 3 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 0,82 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 393,2 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 134

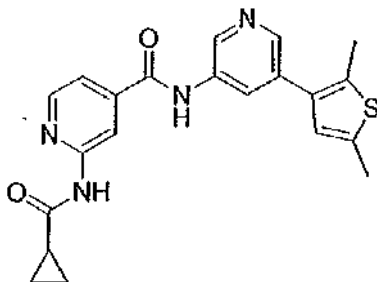
20



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-isopropilfenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,82 (s, 1 H) 8,95 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,55 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,29 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,16 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,58 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,48 - 7,53 (m, 1 H) 7,40 - 7,47 (m, 1 H) 7,30 (td,  $J=7,40, 1,07$  Hz, 1 H) 7,21 (dd,  $J=7,63, 1,22$  Hz, 1 H) 2,97 (dt,  $J=13,73, 6,87$  Hz, 1 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 1,17 (d,  $J=7,02$  Hz, 6 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 401,3 (M+H) $^+$ .

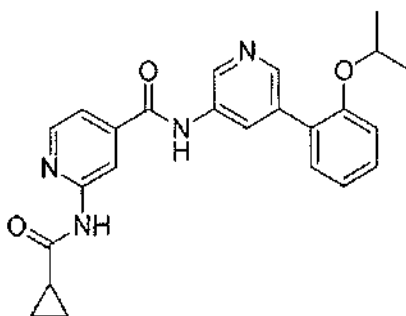


## Ejemplo 135



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,5-dimetiltiofen-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 8,87 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J = 5,19$  Hz, 1 H) 8,42 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 8,24 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,58 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 6,90 (s, 1 H) 2,46 (s, 3 H) 2,43 (s, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 393,2 (M+H) $^+$ .

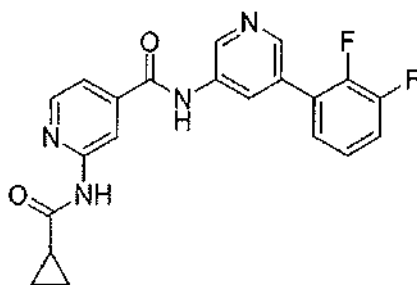
## 10 Ejemplo 136



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-isopropoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,08 (s, 1 H) 10,91 (s, 1 H) 8,94 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,48 - 8,62 (m, 4 H) 7,59 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,36 - 7,49 (m, 2 H) 7,21 (d,  $J=8,55$  Hz, 1 H) 7,05 - 7,14 (m, 1 H) 4,69 (dt,  $J = 11,98, 6,07$  Hz, 1 H) 2,06 (quin,  $J=6,18$  Hz, 1 H) 1,27 (d,  $J=6,10$  Hz, 6 H) 0,80 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 417,3 (M+H) $^+$ .

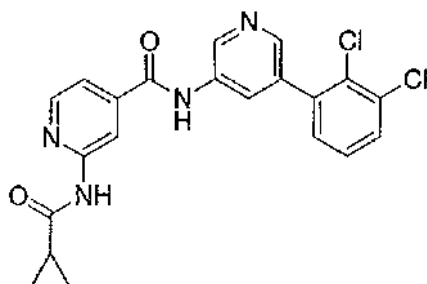
## Ejemplo 137

20



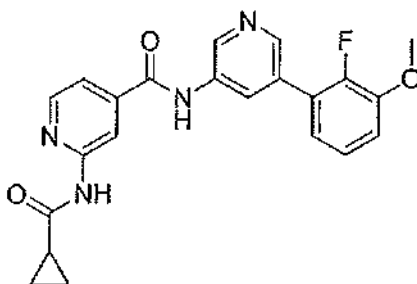
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (s a, 1 H) 9,01 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,58 (s, 2 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 7,59 (dd,  $J=4,88, 1,53$  Hz, 1 H) 7,36 - 7,58 (m, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 395,2 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 138



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,3-diclorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,43 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,31 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,77 (dd,  $J=7,32, 2,14$  Hz, 1 H) 7,58 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 0,84 - 0,88 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 427,1 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

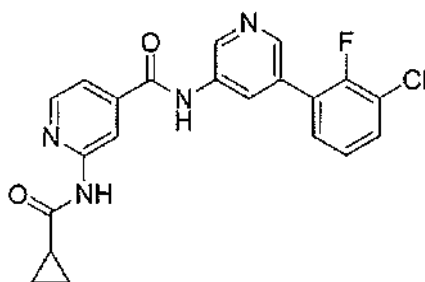
## 10 Ejemplo 139



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-fluoro-3-metoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,85 (s a, 1 H) 8,98 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,52 (s, 1 H) 8,38 (s, 1 H) 7,59 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,33 (m, 2 H) 7,14 (td,  $J=6,64, 2,90$  Hz, 1 H) 3,92 (s, 3 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H); EM (IEN) ( $m/z$ ): 407,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

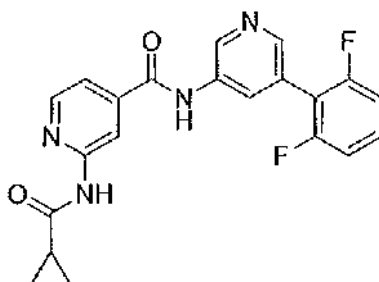
## Ejemplo 140

20



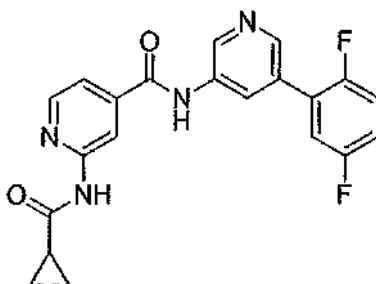
- 25 **N-(S-(3-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,89 (s a, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,49 - 8,62 (m, 3 H) 8,43 (s, 1 H) 7,67 - 7,76 (m, 1 H) 7,56 - 7,65 (m, 2 H) 7,41 (t,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 1,99 - 2,14 (m, 1 H) 0,81 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 411,2 ( $\text{M}+\text{H}$ ) $^+$ .

## Ejemplo 141



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,6-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (s a, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,46 (d,  $J=1,22$  Hz, 1 H) 8,34 (s, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,32 (t,  $J=8,09$  Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 395,2 (M+H) $^+$ .

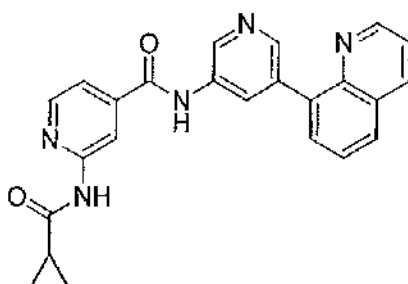
## 10 Ejemplo 142



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,87 (s a, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 2 H) 8,54 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,43 (d,  $J=1,53$  Hz, 1 H) 7,54 - 7,62 (m, 2 H) 7,47 (td,  $J=9,54, 4,73$  Hz, 1 H) 7,34 - 7,41 (m, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 395,2 (M+H) $^+$ .

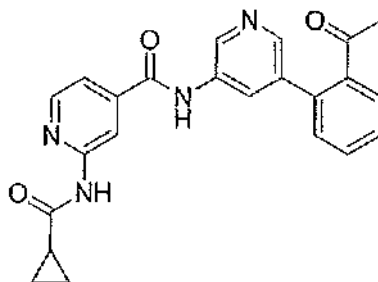
## Ejemplo 143

20



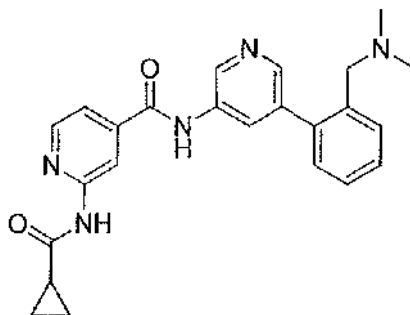
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(quinolin-8-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,96 (dd,  $J = 4,12, 1,68$  Hz, 1 H) 8,64 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,49 (td,  $J = 4,12, 1,83$  Hz, 2 H) 8,10 (dd,  $J=8,09, 1,07$  Hz, 1 H) 7,89 (dd,  $J=7,02, 1,22$  Hz, 1 H) 7,72 - 7,78 (m, 1 H) 7,59 - 7,65 (m, 2 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 410,2 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 144



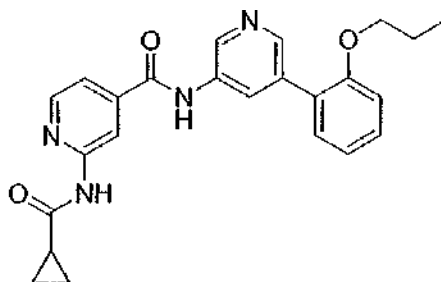
- 5 **N-(5-(2-acetilfenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,83 (s a, 1 H) 8,94 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,28 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,14 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,82 (dd,  $J = 7,63, 1,22$  Hz, 1 H) 7,65 - 7,70 (m, 1 H) 7,56 - 7,61 (m, 2 H) 7,46 - 7,51 (m, 1 H) 2,40 (s, 3 H) 2,02 - 2,09 (m, 1 H) 0,84 - 0,88 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 401,2 (M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 145



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-((dimetilamino)metil)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,80 (s a, 1 H) 8,93 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,40 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 8,22 (s, 1 H) 7,58 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 7,54 (d,  $J= 7,63$  Hz, 1 H) 7,38 - 7,47 (m, 2 H) 7,31 (d,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 2,08 (s, 6 H) 2,05 (d,  $J=6,41$  Hz, 1 H) 1,90 (s, 2 H) 0,79 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 416,2 (M+H) $^+$ .

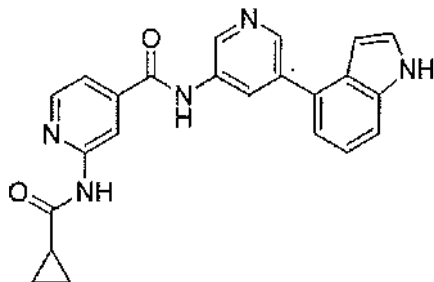
## 20 Ejemplo 146



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-propoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,76 (s, 1 H) 8,86 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,50 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,37 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,57 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,37 - 7,44 (m, 2 H) 7,17 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,06 - 7,11 (m, 1 H) 4,00 (t,  $J=6,41$  Hz, 2 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 1,65 - 1,75 (m, 2 H) 0,92 (t,  $J=7,32$  Hz, 3 H) 0,83 - 0,88 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 417,3 (M+H) $^+$ .

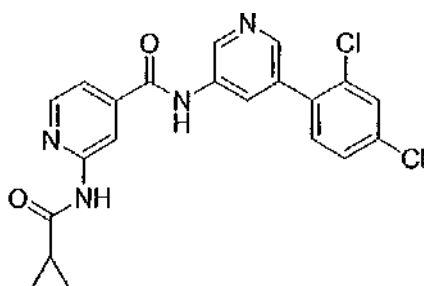
30

## Ejemplo 147



- 5 **N-(5-(1H-indol-4-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,39 (s a, 1 H) 11,07 (s, 1 H) 10,84 (s, 1 H) 8,95 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,65 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,57 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,55 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 7,62 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,46 - 7,54 (m, 2H) 7,16 - 7,31 (m, 2 H) 6,69 (s a, 1 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 0,82 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 398,3 (M+H) $^+$ .

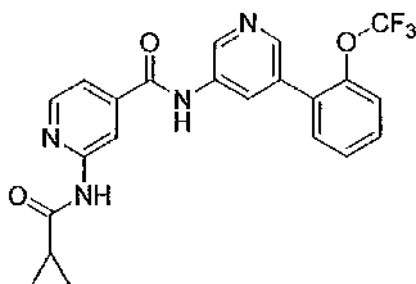
## 10 Ejemplo 148



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2,4-diclorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (s a, 1 H) 8,99 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,42 (d,  $J=1,53$  Hz, 1 H) 8,31 (s, 1 H) 7,84 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 2,00 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 427,3 (M+H) $^+$ .

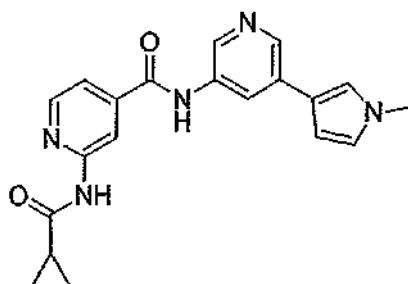
## Ejemplo 149

20



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-(trifluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,87 (s a, 1 H) 8,98 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,46 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,36 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,55 - 7,67 (m, 5 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 443,3 (M+H) $^+$ .

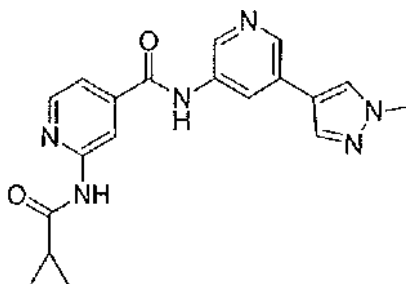
## Ejemplo 151



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(1-metil-1H-pirrol-3-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,78 (s, 1 H) 8,86 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,47 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,25 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 7,59 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 6,95 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 6,33 (dd, *J*=3,51, 1,68 Hz, 1 H) 6,11 - 6,16 (m, 1 H) 3,73 (s, 3 H) 2,02 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 362,2 (M+H)<sup>+</sup>.

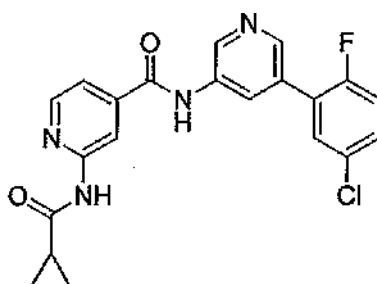
10

## Ejemplo 152



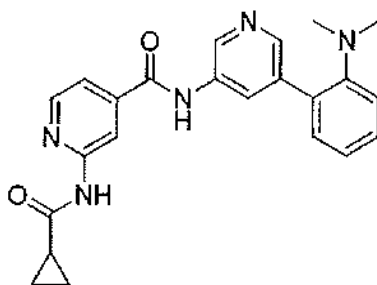
- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(1-metil-1H-pirazol-4-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,06 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H) 8,73 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,32 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,26 (s, 1 H) 7,93 (s, 1 H) 7,59 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 3,91 (s, 3 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,85 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 363,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## 20 Ejemplo 153



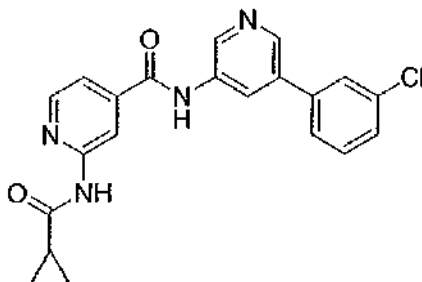
- 25 **N-(5-(5-cloro-2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,86 (s, 1 H) 9,00 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,57 (d, *J*=2,14 Hz, 2 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,41 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=6,56, 2,59 Hz, 1 H) 7,56 - 7,63 (m, 2 H) 7,48 (dd, *J*=10,22, 9,00 Hz, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 411,3 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 154



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-(dimetilamino)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,77 (s, 1 H) 8,90 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,48 - 8,59 (m, 3 H) 8,34 (s, 1 H) 7,49 - 7,63 (m, 1 H) 7,31 - 7,39 (m, 1 H) 7,21 - 7,28 (m, 1 H) 7,16 (d,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 7,03 - 7,12 (m, 1 H) 3,35 (s, 3 H) 2,47 - 2,56 (m, 6 H) 2,06 (quin,  $J=6,10$  Hz, 1 H) 0,78 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 402,3 (M+H) $^+$ .

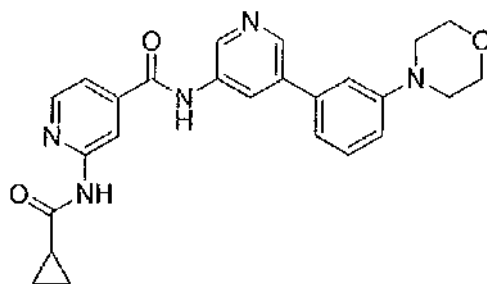
## 10 Ejemplo 155



- 15 **N-(5-(3-clorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,82 (s a, 1 H) 8,98 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,72 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,47 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,81 (t,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 7,72 (d,  $J=7,63$  Hz, 1 H) 7,50 - 7,62 (m, 3 H) 2,03 - 2,10 (m, 1 H) 0,83 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 393,2 (M+H) $^+$ .

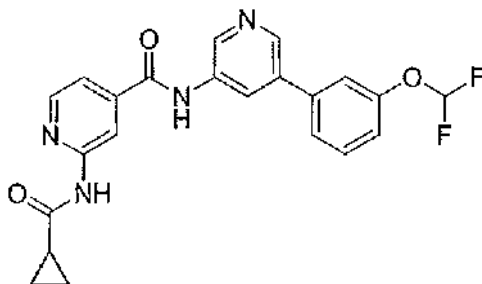
## Ejemplo 156

20



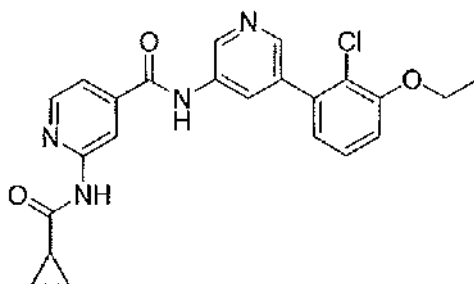
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(3-morfolinofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,79 (s a, 1 H) 8,94 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,67 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,38 - 8,43 (m, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 7,39 (t,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 7,22 (s, 1 H) 7,13 (d,  $J=7,32$  Hz, 1 H) 7,04 (dd,  $J=8,24, 2,14$  Hz, 1 H) 3,73 - 3,81 (m, 4 H) 3,17 - 3,25 (m, 4 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 0,81 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 444,4 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 157



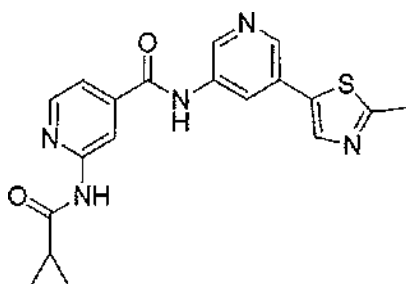
- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(3-(difluorometoxi)fenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,86 (s a, 1 H) 8,98 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,71 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,47 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,58 - 7,64 (m, 3 H) 7,53 (s, 1 H) 7,22 - 7,40 (m, 2 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 0,83 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 425,3 (M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 158



- 15 **N-(5-(2-cloro-3-etoxifenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,06 (s, 1 H) 10,87 (s a, 1 H) 8,97 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,38 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,24 - 8,30 (m, 1 H) 7,59 (dd,  $J=5,19, 1,22$  Hz, 1 H) 7,38 - 7,46 (m, 1 H) 7,25 (d,  $J=7,63$  Hz, 1 H) 7,02 - 7,08 (m, 1 H) 4,20 (c,  $J=7,02$  Hz, 2 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 1,41 (t,  $J=7,02$  Hz, 3 H) 0,79 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 437,2 (M+H) $^+$ .

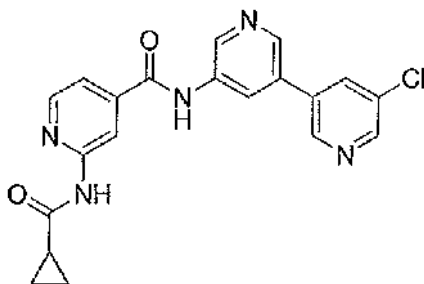
## 20 Ejemplo 159



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(2-metiltiazol-5-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (s a, 1 H) 8,90 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,69 (d,  $J=1,83$  Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,39 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,16 (s, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 2,73 (s, 3 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 380,2 (M+H) $^+$ .

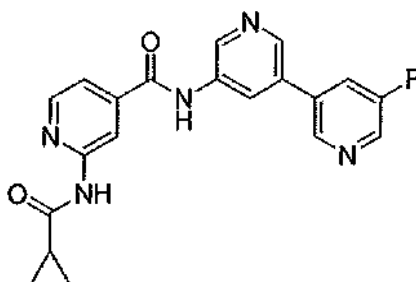


## Ejemplo 160



- 5 **N-(5-(2-cloro-3-etoifenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,89 (s a, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,92 (d, 7H, 83 Hz, 1 H) 8,78 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,73 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,55 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,53 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,34 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 2,02 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 394,2 (M+H) $^+$ .

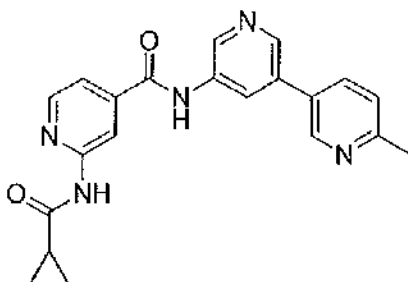
## 10 Ejemplo 161



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,88 (a, s., 1 H) 9,00 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,82 - 8,87 (m, 1 H) 8,78 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,69 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,53 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,18 (dt,  $J=10,07, 2,29$  Hz, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 2,04 - 2,10 (m, 1 H) 0,85 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 378,2 (M+H) $^+$ .

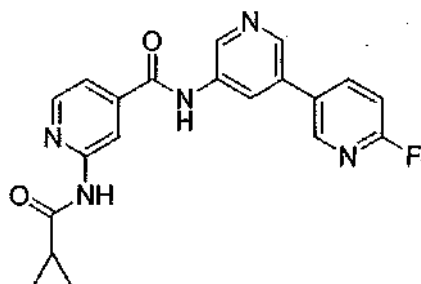
## Ejemplo 162

20



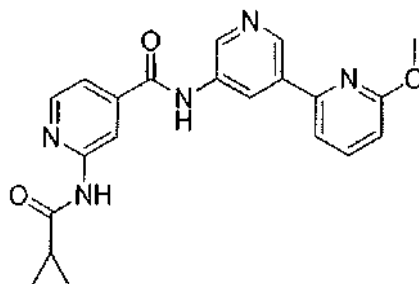
- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(6'-metil-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,07 (s, 1 H) 10,85 (s a, 1 H) 8,97 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,81 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,71 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,47 (t,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,04 (dd,  $J=7,93, 2,44$  Hz, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,43 (d,  $J=7,93$  Hz, 1 H) 2,55 (s, 3 H) 2,02 - 2,12 (m, 1 H) 0,82 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 374,2 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 163



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(6'-fluoro-[3,3'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,87 (s a, 1 H) 8,98 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,73 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,62 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,49 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,36 (td, *J*=8,16, 2,59 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 7,38 (dd, *J*=8,55, 2,75 Hz, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 0,83 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 378,3 (M+H)<sup>+</sup>.

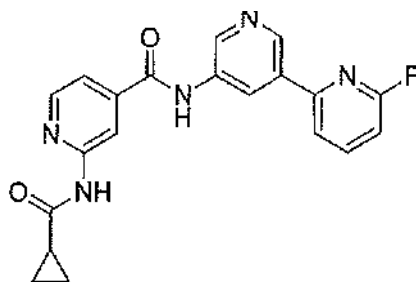
## 10 Ejemplo 164



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(6-metoxi-[2,3'-bipiridin]-5'- il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,86 (s a, 1 H) 9,05 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 9,01 (d, *J* = 2,44 Hz, 1 H) 8,86 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 7,87 (t, *J*=7,93 Hz, 1 H) 7,66 (d, *J*=7,63 Hz, 1 H) 7,61 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 6,89 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 4,00 (s, 3 H) 2,04 - 2,12 (m, 1 H) 0,84 - 0,90 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 390,3 (M+H)<sup>+</sup>.

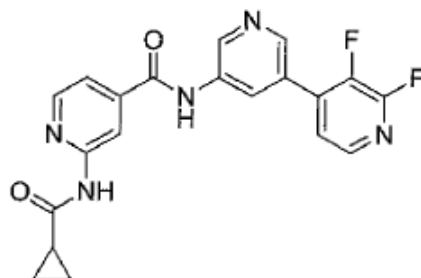
## Ejemplo 165

20



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(6'fluorθ-[2,3'-bipiridin]-5'- il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,07 (s, 1 H) 10,90 (s a, 1 H) 9,06 (dd, *J*=16,33, 2,29 Hz, 2 H) 8,84 (t, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,17 (c, *J*=8,04 Hz, 1 H) 8,06 (dd, *J*=7,48, 2,29 Hz, 1 H) 7,62 (dd, *J*=5,19, 1,22 Hz, 1 H) 7,26 (dd, *J*=8,09, 2,59 Hz, 1 H) 2,01 - 2,13 (m, 1 H) 0,81 - 0,93 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 378,3 (M+H)<sup>+</sup>.

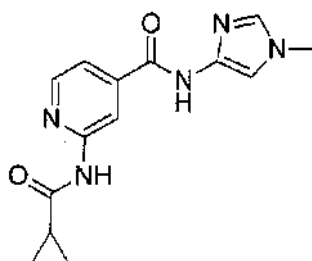
## Ejemplo 166



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2',3'-difluoro-[3,4'-bipiridin]-5-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,08 (s, 1 H) 9,07 (d,  $J=2-14$  Hz, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,52 - 8,60 (m, 3 H) 8,20 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 7,71 (t,  $J=5,04$  Hz, 1 H) 7,60 (d,  $J=6,71$  Hz, 1 H) 2,06 (t,  $J=6,41$  Hz, 1 H) 0,84 - 0,89 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 396,2 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo de referencia 174

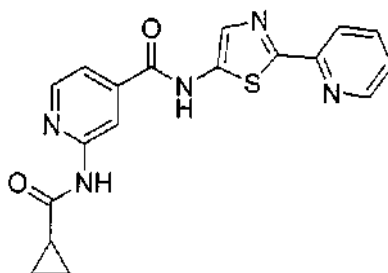
10



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(1-metil-1H-imidazol-4-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, Cloroformo- $d_6$ )  $\delta$  ppm 8,61 (s, 1 H) 8,49 (s a, 1 H) 8,43 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,18 (s a, 1 H) 7,54 (dd,  $J=5,04, 1,68$  Hz, 1 H) 7,46 (d,  $J=1,53$  Hz, 1 H) 7,24 (s, 1 H) 3,71 (s, 3 H) 1,58 - 1,61 (m, 1 H) 1,12 - 1,18 (m, 2 H) 0,92 - 1,00 (m, 2 H); EM (IEN) ( $m/z$ ): 286,1 (M+H) $^+$ .

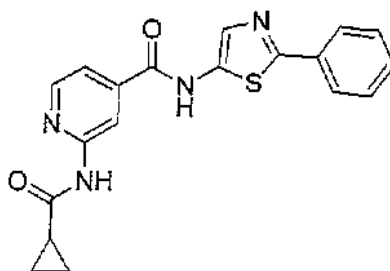
## Ejemplo de referencia 176

20



- 25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2-(piridin-2-il)tiazol-5-il)isonicotinainide.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 12,16 (s a, 1 H) 11,02 (s, 1 H) 9,12 (dd,  $J=2,26, 0,75$  Hz, 1 H) 8,60 - 8,64 (m, 2 H) 8,54 (dd,  $J=5,14, 0,63$  Hz, 1 H) 8,25 - 8,30 (m, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,89 (s, 1 H) 7,62 - 7,65 (m, 1 H) 7,52 (ddd,  $J=7,97, 4,83, 0,75$  Hz, 1 H) 2,03 - 2,11 (m, 1 H) 0,84 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 366,0 (M+H) $^+$ .

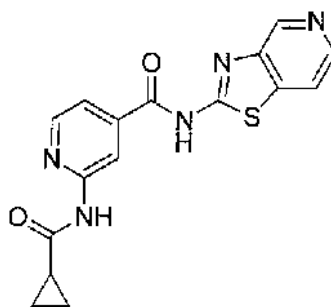
## Ejemplo de referencia 181



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(2-feniltiazol-5-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 12,04 (s, 1 H) 11,03 (s, 1 H) 8,62 (dd, *J* = 1,51, 0,75 Hz, 1H) 8,54 (dd, *J*=5,14, 0,63 Hz, 1 H) 7,90 - 7,99 (m, 2 H) 7,84 (s, 1 H) 7,60 - 7,65 (m, 1 H) 7,41 - 7,54 (m, 3 H) 2,03 - 2,12 (m, 1 H) 0,84 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 365,0 (M+H)<sup>+</sup>.

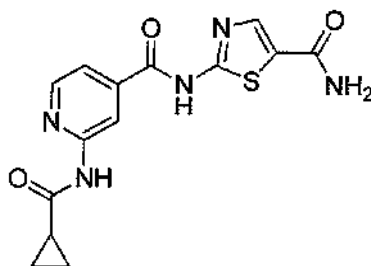
## Ejemplo de referencia 182

10



- 15 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(tiazolo[4,5-c]piridin-2-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,05 (s, 1 H) 9,04 (s, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,53 (d, *J* = 5,19 Hz, 1 H) 8,42 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,09 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,74 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,01 - 2,10 (m, 1 H) 0,77 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 340,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo de referencia 183

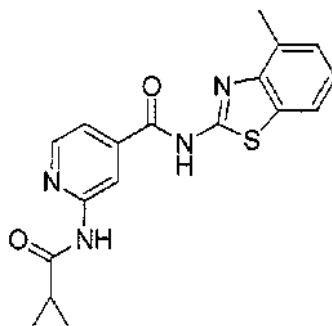


20

- 2-(2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamido)tiazol-5-carboxamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,96 (s, 1 H) 8,65 (s, 1 H) 8,46 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,09 (s, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,85 (s, 1 H) 7,68 (dd, *J*=5,04, 1,37 Hz, 1 H) 7,30 (s, 1 H) 1,99 - 2,11 (m, 1 H) 0,80 - 0,95 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 332,1 (M+H)<sup>+</sup>.

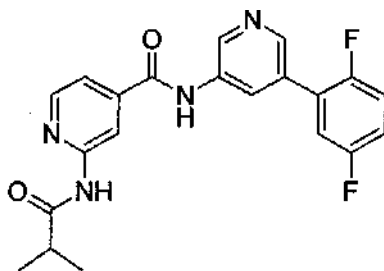
25

## Ejemplo de referencia 184



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-metilbenzo[d]tiazol-2-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,03 (s a, 1 H) 8,69 (s, 1 H) 8,51 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 7,97 (s, 1 H) 7,82 (d, *J*= 7,32 Hz, 1 H) 7,74 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,21 - 7,31 (m, 2 H) 2,63 (s, 3 H) 2,01 - 2,12 (m, 1 H) 0,82 - 0,92 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 353,1 (M+H)<sup>+</sup>.

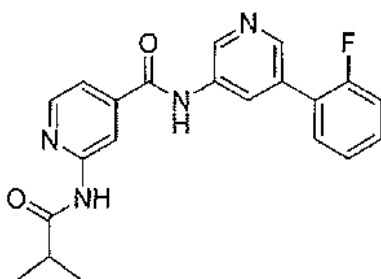
## 10 Ejemplo 192



- 15 **N-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,90 (s a, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 9,01 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*= 1,53 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 2 H) 7,48 (td, *J*=9,61, 4,58 Hz, 1 H) 7,35 - 7,41 (m, 1 H) 2,81 (quin, *J*=6,87 Hz, 1 H) 1,13 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H). EM (IEN) (*m/z*): 397,2 (M+H)<sup>+</sup>.

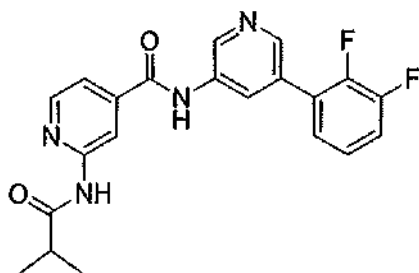
## Ejemplo 193

20



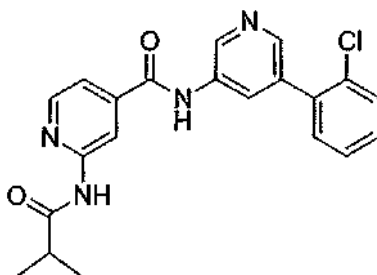
- 25 **N-(5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,87 (s a, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 8,99 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,51 - 8,58 (m, 2 H) 8,42 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,65 (td, *J*=7,78, 1,53 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,49 - 7,56 (m, 1 H) 7,34 - 7,45 (m, 2 H) 2,81 (quin, *J*=6,79 Hz, 1 H) 1,13 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H). EM (IEN) (*m/z*): 379,1 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo-194



- 5 **N-(5-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,91 (s a, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 9,02 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,58 (s, 1 H) 8,54 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,45 (d,  $J=1,22$  Hz, 1 H) 7,60 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 1 H) 7,45 - 7,49 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 2,81 (quin,  $J=6,87$  Hz, 1 H) 1,13 (d,  $J=7,02$  Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 397,2 (M+H) $^+$ .

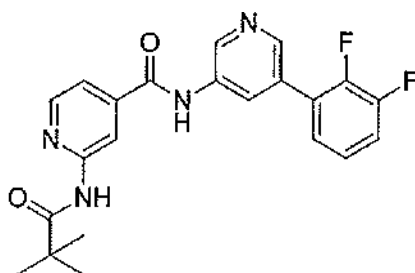
## 10 Ejemplo 195



- 15 **N-(5-(2-clorofenil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,87 (s, 1 H) 10,70 (s, 1 H) 9,00 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=4,88$  Hz, 1 H) 8,43 (d,  $J = 1,83$  Hz, 1 H) 8,32 (t,  $J=1,98$  Hz, 1 H) 7,64 - 7,68 (m, 1 H) 7,59 (dd,  $J= 5,19, 1,22$  Hz, 1 H) 7,47 - 7,55 (m, 3 H) 2,81 (quin,  $J=6,79$  Hz, 1 H) 1,13 (d,  $J=6,71$  Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 395,1 (M+H) $^+$ .

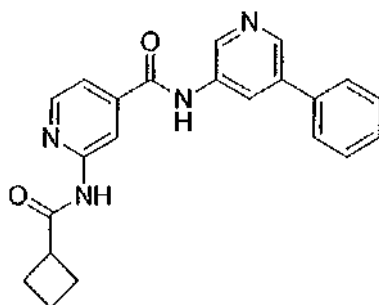
## Ejemplo 209

20



- 25 **N-(5-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)-2-pivalamidoisonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,91 (s a, 1 H) 10,12 (s, 1 H) 9,03 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,53 - 8,63 (m, 3 H) 8,45 (s, 1 H) 7,61 - 7,64 (m, 1 H) 7,56 (c,  $J=8,24$  Hz, 1 H) 7,45 - 7,51 (m, 1 H) 7,36 - 7,43 (m, 1 H) 1,28 (s, 9 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 411,2 (M+H) $^+$ .

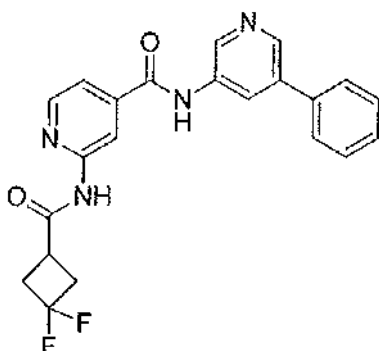
## Ejemplo 213



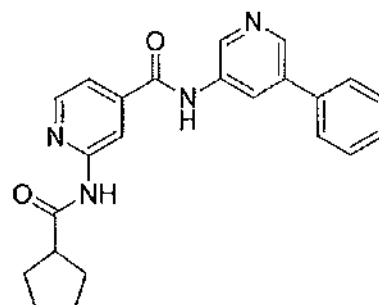
- 5 **2-(ciclobutanocarboxamido)-N-(5-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, dimetilformamida) δ ppm 11,00 (s a, 1 H) 10,45 (s a, 1 H) 9,12 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,82 (s, 1 H) 8,74 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,65 (t, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,52 (dd, *J*=5,14, 0,73 Hz, 1 H) 7,79 - 7,84 (m, 3 H) 7,71 (dd, *J*=5,14, 1,47 Hz, 1 H) 7,59 (t, *J* = 7,58 Hz, 2 H) 7,48 - 7,54 (m, 1 H) 3,10 (dt, *J*=3,85, 1,86 Hz, 1 H) 2,57 - 2,61 (m, 1 H) 2,31 - 2,43 (m, 2 H) 2,16 - 2,28 (m, 2 H) 1,96 - 2,08 (m, 1 H). EM (IEN) (*m/z*): 373,2 (M+H)<sup>+</sup>.

10

## Ejemplo 214



- 15 **2-(3,3-difluorociclobutanocarboxamido)-N-(5-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,93 (d, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,61 - 8,67 (m, 2 H) 8,54 (t, *J*=2,08 Hz, 2 H) 7,69 - 7,76 (m, 2 H) 7,61 (dd, *J*=5,14, 1,47 Hz, 1 H) 7,51 - 7,58 (m, 2 H) 7,43 - 7,50 (m, 1 H) 3,19 - 3,30 (m, 1 H) 2,77 - 3,02 (m, 4 H). RMN <sup>19</sup>F (376 MHz, METANOL-*d*<sub>4</sub>) □ ppm -87,13 - -78,88 (m, 1 F) -102,33 - -96,40 (m, 1 F). EM (IEN) (*m/z*): 409,2 (M+H)<sup>+</sup>, Ejemplo 232

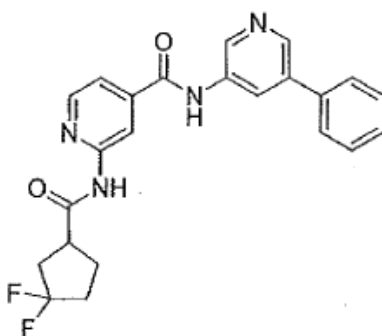


20

- 2-(ciclopentanocarboxamido)-N-(5-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,93 (s, 1 H) 10,73 (s, 1 H) 9,03 (s, 1 H) 8,75 (s, 1 H) 8,62 (s, 1 H) 8,51 - 8,58 (m, 2 H) 7,73 - 7,79 (m, 2 H) 7,54 - 7,63 (m, 3 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 2,99 (quin, *J* = 7,86 Hz, 1 H) 1,83 - 1,96 (m, 2 H) 1,64 - 1,79 (m, 4 H) 1,52 - 1,63 (m, 2 H). EM (IEN) (*m/z*): 387,2 (M+H)<sup>+</sup>.

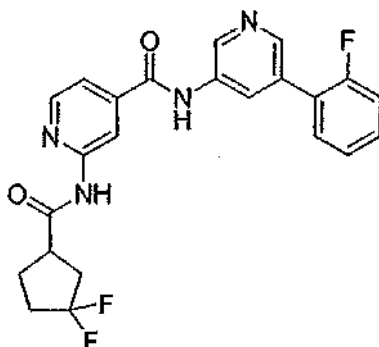
25

## Ejemplo 233



- 5 **2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)-N-(5-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,94 (s, 1 H) 10,88 (s, 1 H) 9,03 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,76 (d,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 8,61 (s, 1 H) 8,54 - 8,58 (m, 2 H) 7,75 (d,  $J=7,58$  Hz, 2 H) 7,63 (dd,  $J=5,14, 0,98$  Hz, 1 H) 7,53 - 7,59 (m, 2 H) 7,46 - 7,52 (m, 1 H) 3,31 (dt,  $J=16,69, 8,41$  Hz, 1 H) 2,31 - 2,45 (m, 2 H) 2,05 - 2,28 (m, 3 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 423,1 (M+H) $^+$ .

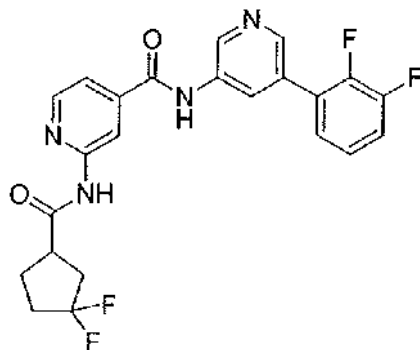
## 10 Ejemplo 234



- 15 **2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)-N-(5-(2-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,89 (d,  $J=3,97$  Hz, 2 H) 9,01 (d,  $J=2,14$  Hz, 1 H) 8,59 (d,  $J=10,99$  Hz, 2 H) 8,56 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,44 (s, 1 H) 7,60 - 7,68 (m, 2 H) 7,49 - 7,57 (m, 1 H) 7,34 - 7,46 (m, 2 H) 3,25 - 3,34 (m, 1 H) 2,34 - 2,44 (m, 2 H) 2,07 - 2,29 (m, 3 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 441,3 (M+H) $^+$ .

## Ejemplo 235

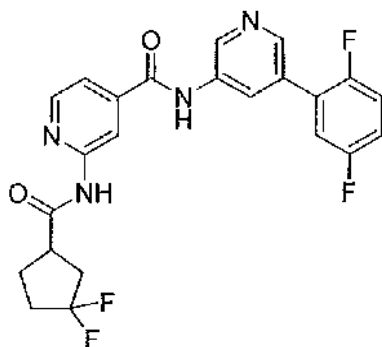
20



- 25 **2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)-N-(5-(2,3-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 10,89 (s, 2 H) 9,02 (d,  $J=2,44$  Hz, 1 H) 8,58 - 8,61 (m, 2 H) 8,56 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,45 (s, 1 H) 7,64 (dd,  $J=5,04, 1,37$  Hz, 1 H) 7,53 - 7,60 (m, 1 H) 7,45 - 7,50 (m, 1 H) 7,34 - 7,43 (m, 1 H) 3,27 - 3,33 (m, 1 H) 2,35 - 2,45 (m, 2 H) 2,06 - 2,32 (m, 3 H) 1,89 - 1,99 (m, 1 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 459,2 (M+H) $^+$ .

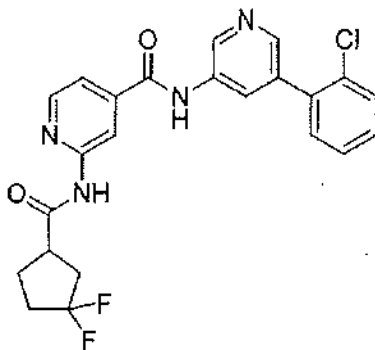


## Ejemplo 236



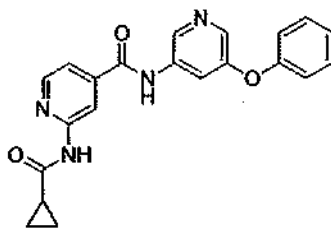
5 **2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)-N-(5-(2,5-difluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,88 (s, 2 H) 9,01 (d, *J*=2,44 Hz, 1 H) 8,60 (s, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 8,44 (d, *J*=1,53 Hz, 1 H) 7,64 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 7,57 (ddd, *J*=9,08, 6,03, 3,20 Hz, 1 H) 7,47 (td, *J*=9,54, 4,42 Hz, 1 H) 7,35 - 7,40 (m, 1 H) 3,30 (d, *J*=8,24 Hz, 1 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 2,04 - 2,30 (m, 3 H) 1,90 - 2,00 (m, 1 H). EM (IEN) (*m/z*): 459,3 (M+H)<sup>+</sup>.

10



15 **N-(5-(2-clorofenil)piridin-3-il)-2-(3,3-difluorociclopentanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,89 (s, 2 H) 9,00 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,59 (s, 1 H) 8,55 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 8,43 (d, *J*=2,14 Hz, 1 H) 8,32 (t, *J*=1,98 Hz, 1 H) 7,60 - 7,69 (m, 2 H) 7,45 - 7,57 (m, 3 H) 3,23 - 3,32 (m, 1 H) 2,34 - 2,45 (m, 2 H) 2,06 - 2,28 (m, 3 H) 1,88 - 2,00 (m, 1 H). EM (IEN) (*m/z*): 457,2 (M+H)<sup>+</sup>.

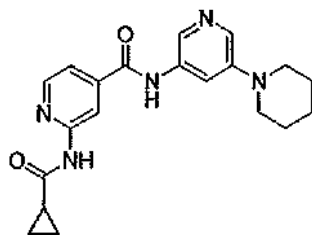
## Ejemplo 107



20

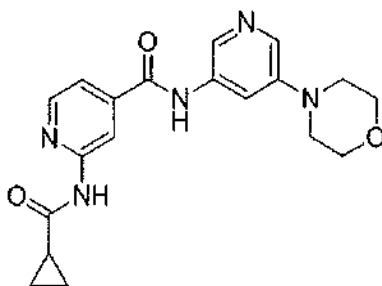
25 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-fenoxipiridin-3-il)isonicotinamida.** A una solución de N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (30 mg, 0,083 mmol) y fenol (15,6 mg, 0,166 mmol) en dimetilformamida (1 ml) se añadió yoduro de cobre (I) (3,16 mg, 0,017 mmol) y clorhidrato del ácido 2-(dimetilamino)acético (6,96 mg, 0,050 mmol). La mezcla se agitó a 100 °C durante 5 horas. La mezcla se repartió entre HCl 1 N y acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, salmuera y se secó con sulfato de sodio. El material en bruto se purificó via CL preparativa usando una columna C18 y eluyendo con acetonitrilo/acetato amónico 20-mM. RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 11,04 (s, 1 H) 10,78 (s a, 1 H) 8,77 (d, *J*=1,83 Hz, 1 H) 8,48 - 8,54 (m, 2 H) 8,19 (d, *J*=2,75 Hz, 1 H) 7,86 (t, *J*=2,29 Hz, 1 H) 7,52 - 7,55 (m, 1 H) 7,46 - 7,50 (m, 2 H) 7,22 - 7,27 (m, 30 1 H) 7,14 - 7,18 (m, 2 H) 2,01 - 2,09 (m, 1 H) 0,83 - 0,88 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 375,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 108



- 5 **2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-(piperidin-1-il)piridin-3-il)isonicotinamida.** Una mezcla de N-(5-bromopiridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (30,0 mg, 0,083 mmol), piperidina (11  $\mu$ l, 0,11 mmol), terc-butóxido de sodio (12,0 mg, 0,125 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2',6'-di-*i*-propoxi-1,1'-bifenilo (3,88 mg, 8,31  $\mu$ mol) y PdOAc<sub>2</sub> (1,865 mg, 8,31  $\mu$ mol) en tetrahidrofurano (1 ml) en una atmósfera de nitrógeno se calentó a 85 °C durante 24 h. La mezcla se diluyó con acetato de etilo y agua. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico. El material en bruto se purificó mediante CL preparativa usando una columna C18, y eluyendo con metanol/TFA al 0,01 % en agua, para dar el producto deseado (1,4 mg, 3,45  $\mu$ mol, rendimiento del 4,1 %). EM (IEN) (*m/z*): 366,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 109

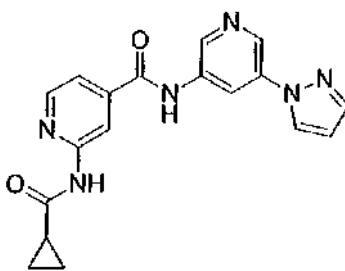


15

**2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(5-morfolmopiridin-3-il)isonicotinamida.** EM (IEN) (*m/z*): 368,3 (M+H)<sup>+</sup>.

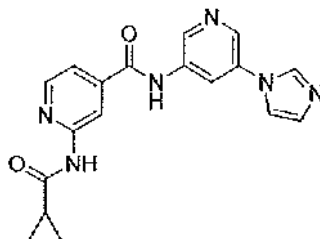
## Ejemplo 118

20

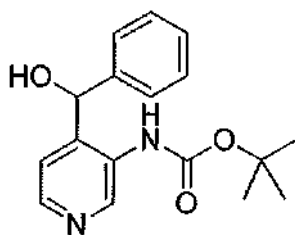


- 25 **N-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** A un vial seco en un horno microondas se añadió N-(4-(5-bromofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (0,05 g, 0,138 mmol), 1H-pirazol (0,011 g, 0,166 mmol), carbonato potásico (0,038 g, 0,277 mmol) y yoduro de cobre (I) (15 mg, 0,079 mmol). El sistema se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x). Después, 2,2,6,6-tetrametilheptano-3,5-diona (0,040 ml, 0,194 mmol) y dimetilformamida (1 ml) se añadieron y a continuación, la mezcla de reacción se desgasificó de nuevo y se lavó abundantemente con nitrógeno (3 x). El vial se cerró herméticamente en un baño de aceite caliente a 110 °C durante 20 h. La mezcla se enfrió, se diluyó con cloruro de metileno, y a continuación se lavó con hidróxido de amonio seguido de salmuera, y después se secó con sulfato sódico. El producto en bruto se purificó usando una HPLC preparativa para dar N-(5-(1H-pirazol-1-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida (12,7 mg, 0,035 mmol, rendimiento del 25 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 11,04 (s, 1 H) 10,90 (s, 1 H) 8,88 (dd, *J*=3,55, 2,32 Hz, 2 H) 8,74 (t, *J*=2,20 Hz, 1 H) 8,61 (d, *J*=2,45 Hz, 1 H) 8,57 (s, 1 H) 8,54 (d, *J*=5,14 Hz, 1 H) 7,85 (d, *J*=1,71 Hz, 1 H) 7,60 (dd, *J*=5,01, 1,59 Hz, 1 H) 6,55 - 6,67 (m, 1 H) 2,01 - 2,11 (m, 1 H) 0,81 - 0,91 (m, 4 H). EM (IEN) (*m/z*): 349,2 (M+H)<sup>+</sup>.

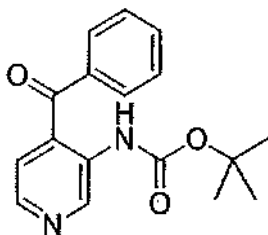
## Ejemplo 119



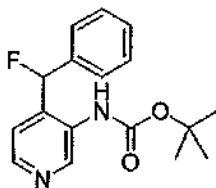
5 **N-(5-(1H-imidazol-1-il)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  ppm 11,09 (d,  $J=7,82$  Hz, 2 H) 9,56 (s a, 1 H) 8,97 (d,  $J=1,71$  Hz, 1 H) 8,80 (d,  $J=1,96$  Hz, 1 H) 8,68 (t,  $J=2,20$  Hz, 1 H) 8,51 - 8,60 (m, 2 H) 8,28 (s a, 1 H) 7,88 (s a, 1 H) 7,58 (dd,  $J=5,14, 1,47$  Hz, 1 H) 1,99 - 2,14 (m, 1 H) 0,86 (d,  $J=6,11$  Hz, 4 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 349,2 (M+H) $^+$ .



10 **(4-(hidroxi (fenil)metil)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo.** A una solución de piridin-3-ilcarbamato de terc-butilo (0,5 g, 2,57 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml) a  $-78$  °C se añadió n-butilitio, (1,6 M en hexanos, 4,02 ml, 6,44 mmol), gota a gota durante 1 minuto. La reacción se agitó a  $-78$  °C durante 15 minutos y a continuación at  $0$  °C durante 1 h. La reacción se enfrió a  $-78$  °C y a continuación se añadió gota a gota benzaldehído (0,393 ml, 3,86 mmol) en tetrahidrofurano (1). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó durante la noche. Se añadió agua y a continuación se extrajo la mezcla con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-80 % de acetato de etilo/hexanos, para dar el producto deseado (0,24 g, 0,799 mmol, rendimiento del 31 %). RMN  $^1\text{H}$  (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 9,03 (s, 1 H) 8,31 (d,  $J=4,89$  Hz, 1 H) 7,35 - 7,42 (m, 6 H) 7,03 (d,  $J=5,14$  Hz, 1 H) 5,95 (d,  $J=2,69$  Hz, 1 H) 3,06 (s a, 1 H) 1,51 (s, 9 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 301,1 (M+H) $^+$ .

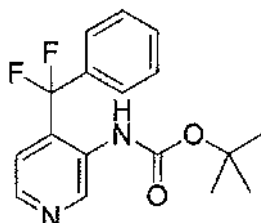


25 **(4-benzoilpiridin-3-il)carbamato de terc-butilo.** Dióxido de manganeso sólido (0,289 g, 3,33 mmol) en nitrógeno a temperatura ambiente se trató con (4-(hidroxi(fenil)metil)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,1 g, 0,333 mmol) en cloruro de metileno (2 ml). La mezcla se agitó durante la noche a ta, y a continuación se filtró a través de celite. El filtrado se concentró al vacío para dar el producto deseado (94 mg, 0,315 mmol, rendimiento del 95 %).  $^1\text{H}$  RMN (400 MHz, Cloroformo- $d$ )  $\delta$  ppm 9,69 (s, 1 H) 9,15 (s a, 1 H) 8,41 (d,  $J=4,89$  Hz, 1 H) 7,75 - 7,83 (m, 2 H) 7,63 - 7,72 (m, 1 H) 7,48 - 7,59 (m, 2 H) 7,31 - 7,36 (m, 1 H) 1,55 (s, 9 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 299,1 (M+H) $^+$ .

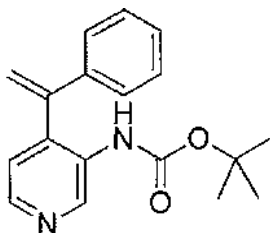


35 **(4-(fluoro(fenil)metil)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo.** A (4-(hidroxi(fenil)metil)piridin-3-il)carbamato de

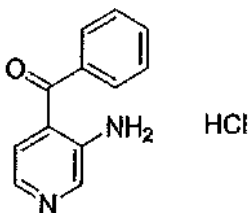
5 terc-butilo (0,1 g, 0,333 mmol) en cloruro de metileno (1,5 ml) a 0 °C se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,092 ml, 0,499 mmol). La reacción se dejó calentar a ta y se agitó a ta durante 3 h. Se añadió una solución saturada del bicarbonato sódico y se extrajo la mezcla con diclorometano. Los extractos orgánicos se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se evaporaron. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo / hexanos, para dar el producto deseado (31 mg, 0,103 mmol, rendimiento del 31 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,05 (s, 1 H) 8,42 (d, J = 5,14 Hz, 1 H) 7,41 - 7,47 (m, 3 H) 7,34 (dd, J = 5,38, 2,45 Hz, 2 H) 7,16 (d, J = 4,89 Hz, 1 H) 6,51 - 6,67 (m, 1 H) 6,46 (s a, 1 H) 1,49 (s, 9 H). EM (IEN) (*m/z*): 303 (M+H)<sup>+</sup>.



10  
15  
20  
**(4-(difluoro(fenil)metil)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo.** A una solución de (4-benzoilpiridin-3-il)carbamato terc-butilo (0,09 g, 0,302 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) a 0 °C se añadió trifluoruro de bis(2-metoxietil)aminoazufre (0,167 ml, 0,905 mmol) dando como resultado una solución de color amarillo. La reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche. A continuación se añadió una solución saturada de bicarbonato y el producto se extrajo con diclorometano (2 x). La capa orgánica se separó y se secó con sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-15 % de diclorometano / metanol, para dar el producto deseado (0,046 g, 0,144 mmol, rendimiento del 48 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,22 (s, 1 H) 8,47 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 7,43 - 7,51 (m, 5 H) 7,38 (d, J=5,14 Hz, 1 H) 6,64 (s a, 1 H) 1,42 (s, 9 H), EM (IEN) (*m/z*): 321,0 (M+H)<sup>+</sup>.



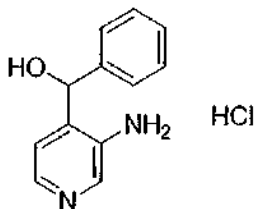
25  
30  
35  
**(4-(1-fenilvinil)piridin-3-il)carbamato de terc-butilo.** A una solución de yoduro de metil trifenilfosfonio (0,677 g, 1,676 mmol) en tetrahydrofurano (5 ml) a 0 °C se añadió n-butillito (1,6 M en hexanos, 1,047 ml, 1,676 mmol). La mezcla se agitó a 0 °C durante 10 min y a continuación a ta durante 30 min. La solución se enfrió de nuevo a 0 °C, y se añadió lentamente una solución de (4-benzoilpiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,2 g, 0,670 mmol) en tetrahydrofurano (2 ml). La reacción se agitó a 0 °C durante 15 min. y a continuación a ta durante 1,0 h. Después, se diluyó con acetato de etilo/éter dietílico, se inactivó rápidamente con una solución saturada de cloruro de amonio. La capa orgánica se lavó con salmuera y se secó con sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-50 % de acetato de etilo / hexanos, para dar el producto deseado (0,12 g, 0,405 mmol, rendimiento del 60 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, Cloroformo-*d*) δ ppm 9,26 (s, 1 H) 8,37 (d, J=4,89 Hz, 1 H) 7,36 - 7,39 (m, 3 H) 7,29 - 7,32 (m, 2 H) 7,14 (dd, J=4,89, 0,49 Hz, 1 H) 6,27 (s a, 1 H) 5,97 (d, J=0,73 Hz, 1 H) 5,42 (d, J=0,49 Hz, 1 H) 1,59 (s, 9 H). EM (IEN) (*m/z*): 297,1 (M+H)<sup>+</sup>.



40  
**clorhidrato de (3-aminopiridin-4-il)(fenil)metanona.** A (4-benzoilpiridin-3-il)carbamato de terc-butilo (0,09 g, 0,302 mmol) en cloruro de metileno (1 ml) se añadió HCl, 4M dioxano (0,377 ml, 1,508 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche. La mezcla se concentró al vacío para dar el producto deseado (0,07 g, 0,298 mmol, rendimiento del 99 %). RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 8,34 (s, 1 H) 7,87 (d, J = 5,38 Hz, 1 H) 7,66 - 7,74

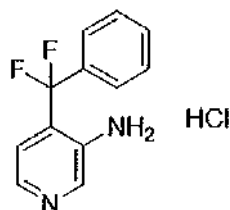
(m, 3 H) 7,54 - 7,61 (m, 2 H) 7,33 (d,  $J = 4,40$  Hz, 1 H) 3,56 (d,  $J = 16,63$  Hz, 2 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 199,1 (M+H)<sup>+</sup>.

clorhidrato de 4-(difluoro(fenil)metil)piridin-3-amina. EM (IEN) ( $m/z$ ): 221 (M+H)<sup>+</sup>.

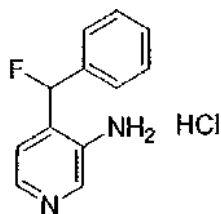


5

clorhidrato de (3-aminopiridin-4-il)(fenil)metanol. EM (IEN) ( $m/z$ ): 201,1 (M+H)<sup>+</sup>.

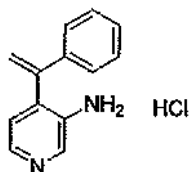


10

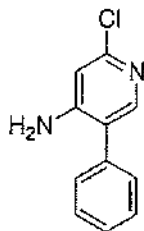


clorhidrato de 4-(fluoro(fenil)metil)piridin-3-amina. RMN <sup>1</sup>H (400 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  ppm 8,10 (s, 1 H) 8,06 (d,  $J = 5,62$  Hz, 1 H) 7,65 (d,  $J = 5,14$  Hz, 1 H) 7,43 - 7,53 (m, 5 H) 6,83 (d,  $J = 50,86$  Hz, 1 H) 6,19 (s a, 2 H).

15



clorhidrato de 4-(1-fenilvinil)piridin-3-amina. EM (IEN) ( $m/z$ ): 197,1 (M+H)<sup>+</sup>.



20

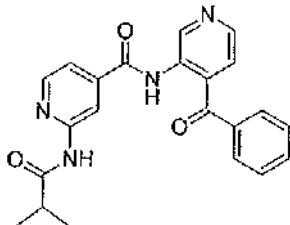
**2-cloro-5-fenilpiridin-4-amina.** A una mezcla de 5-bromo-2-cloropiridin-4-amina (0,2 g, 0,964 mmol) y ácido fenilborónico (0,141 g, 1,157 mmol) se añadió dioxano (3 ml). La reacción se agitó a ta hasta que la mezcla se volvió homogénea, y a continuación se añadió un aducto de PdCl<sub>2</sub>(dppf)-cloruro de metileno (0,039 g, 0,048 mmol). El matraz se desgasificó y se lavó abundantemente con nitrógeno y a continuación se añadió gota a gota una solución acuosa de carbonato sódico, (2 M, 1,446 ml, 2,89 mmol). El matraz se desgasificó y se cerró herméticamente y después se calentó a 100 °C durante 2 h. Se añadió una solución saturada de cloruro de amonio y acetato de etilo. La capa orgánica se separó, se lavó con agua y salmuera y se secó con sulfato sódico. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-

25

15 % de diclorometano/metanol, para dar el producto deseado (0,17 g, 0,831 mmol, rendimiento del 86 %). EM (IEN) ( $m/z$ ): 205,1 (M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 196

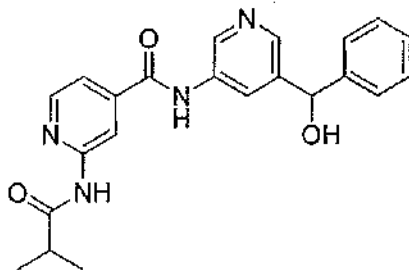
5



**N-(4-benzoylpiridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** A una solución de ácido 2-isobutiramidoisonicotínico (0,062 g, 0,298 mmol) y clorhidrato de (3-aminopiridin-4-il)(fenil)metanona (0,07 g, 0,298 mmol) en dimetilformamida (3 ml) se añadió DIEA (0,26 ml, 1,49 mmol) seguido de anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico (0,871 ml, 1,491 mmol). La reacción se agitó a ta durante la noche, y después se diluyó con acetato de etilo y agua. Los extractos orgánicos se lavaron con salmuera, se secaron con sulfato sódico y se concentraron al vacío. El producto en bruto se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida usando gel de sílice, eluyendo con 0-80 % de acetato de etilo / hexanos, para dar el producto deseado (0,05g, 0,129 mmol, rendimiento del 43,2 %). RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>) δ ppm 10,93 (s a, 1 H) 10,62 (s, 1 H) 8,77 (s, 1 H) 8,61 (d, *J*=4,88 Hz, 1 H) 8,40 (d, *J*=5A9 Hz, 1 H) 8,36 (s, 1 H) 7,71 - 7,80 (m, 2 H) 7,60 - 7,67 (m, 1 H) 7,48 - 7,55 (m, 2 H) 7,45 (d, *J*= 4,88 Hz, 1 H) 7,23 (dd, *J*=5,19, 1,53 Hz, 1 H) 2,77 (quin, *J*=6,79 Hz, 1 H) 1,10 (d, *J*=6,71 Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ):389,2(M+H)<sup>+</sup>.

### Ejemplo 197

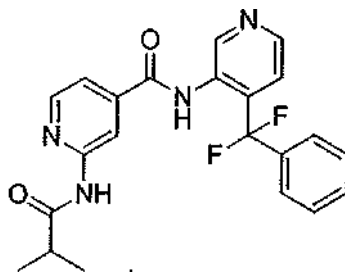
20



**N-(5-(hidroxi(fenil)metil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN <sup>1</sup>H (500 MHz, Metanol-*d*<sub>4</sub>) δ ppm 8,98 (s, 1 H) 8,53 (s, 1 H) 8,45 (d, *J*=4,88 Hz, 2 H) 7,64 (d, *J*=5,19 Hz, 1 H) 7,23 - 7,37 (m, 6 H) 6,05 (s, 1 H) 2,76 (quin, *J*=6,87 Hz, 1 H) 1,25 (dd, *J*=6,71,2,44 Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 391,3 (M+H)<sup>+</sup>.

25

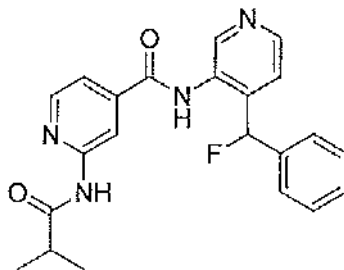
### Ejemplo 198



30

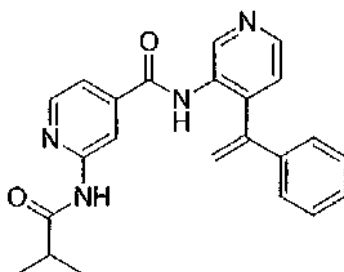
**N-(4-(difluoro(fenil)metil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** EM (IEN) ( $m/z$ ): 411,2 (M+H)<sup>+</sup>.

## Ejemplo 199



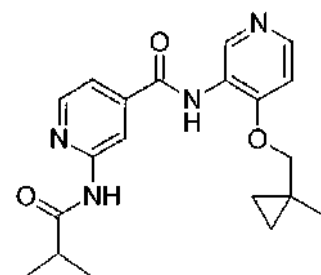
- 5 **N-(4-(fluorofenil)metil)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,67 (s, 1 H) 10,42 (s a, 1 H) 8,62 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,56 (s, 1 H) 8,50 (s, 1 H) 8,47 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1 H) 7,66 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 7,26 - 7,37 (m, 6 H) 6,90 (d,  $J=48,22$  Hz, 1 H) 2,80 (quin,  $J=6,79$  Hz, 1 H) 1,13 (d, 7,02 Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 393,2 (M+H) $^+$ .

## 10 Ejemplo 200



- 15 **2-isobutiramido-N-(4-(1-fenilvinil)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,56 (s, 1 H) 10,10 (s a, 1 H) 8,63 (s, 1 H) 8,53 (d,  $J=5,19$  Hz, 1 H) 8,27 - 8,39 (m, 2 H) 7,35 (d,  $J = 4,88$  Hz, 1 H) 7,19 - 7,29 (m, 5 H) 6,98 (dd,  $J=5,19, 1,53$  Hz, 1 H) 5,81 (s, 1 H) 5,50 (s, 1 H) 2,72 - 2,81 (m, 1 H) 1,11 (d,  $J=7,02$  Hz, 6 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 387,2 (M+H) $^+$ .

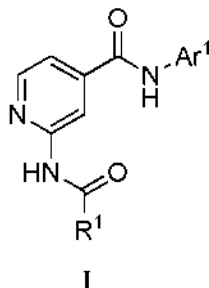
## 20 Ejemplo 201



- 25 **2-isobutiramido-N-(4-((1-metilciclopropil)metoxi)piridin-3-il)isonicotinamida.** RMN  $^1\text{H}$  (500 MHz,  $\text{DMSO-}d_6$ )  $\delta$  ppm 10,64 (s a, 1 H) 9,98 (s a, 1 H) 8,52 - 8,59 (m, 2 H) 8,50 (s a, 1 H) 8,33 (s a, 1 H) 7,53 (s a, 1 H) 7,11 (s a, 1 H) 3,91 (s a, 2 H) 2,78 (d,  $J = 5,49$  Hz, 1 H) 1,02 - 1,19 (m, 9 H) 0,53 (s a, 2 H) 0,36 (s a, 2 H). EM (IEN) ( $m/z$ ): 369,3 (M+H) $^+$ .

## REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula I



5

donde:

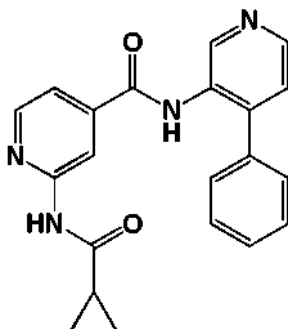
10 R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, halocicloalquilo alquilcicloalquilo, dialquilcicloalquilo, fenilcicloalquilo, hidroxicicloalquilo o cetocicloalquilo;  
 R<sup>2</sup> es hidrógeno o alquilo;  
 R<sup>3</sup> es hidrógeno o alquilo;  
 o N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) tomado conjuntamente es azetidino, pirrolidino, piperidino, piperazino, morfolino o azabicycloheptano, y está sustituido con 0-4 sustituyentes halo o alquilo;  
 15 Ar<sup>1</sup> es 3-piridinilo y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre ciano, halo, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, (hidroxil)haloalquilo, alcoxialquilo, alquilo N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>), bencilo, alqueno, cicloalquilo, hidroxilo, alcoxi, haloalcoxi, (hidroxil)alcoxi, (alcoxi)alcoxi, (cicloalquil)alcoxi, fenoxi, alquilcarbonilo, (haloalquil)carbonilo, fenilcarbonilo, alcoxycarbonilo, carboxi, aminocarbonilo, acetamido, N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>) y Ar<sup>2</sup>; y  
 20 Ar<sup>2</sup> es fenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirrazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo o quinolinilo, y está sustituido con 0-3 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo y N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>); en donde "alquilo" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 1 a 6 átomos de carbono; "alqueno" significa un grupo alquilo lineal o ramificado compuesto por de 2 a 6 átomos de carbono con al menos un doble enlace; "cicloalquilo" significa un sistema de anillo monocíclico  
 25 compuesto por de 3 a 7 átomos de carbono;  
 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

30 2. Un compuesto de la reivindicación 1 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es isopropilo, haloisopropilo, ciclopropilo, halociclopropilo, metilciclopropilo, dimetilciclopropilo, fenilciclopropilo, ciclobutilo, halociclobutilo, dimetilciclobutilo, hidroxiciclobutilo, cetociclobutilo, ciclopentilo, halociclopentilo, hidroxiciclopentilo o cetociclopentilo.

3. Un compuesto de la reivindicación 2 o una de sus sales farmacéuticamente aceptables, donde R<sup>1</sup> es ciclopropilo.

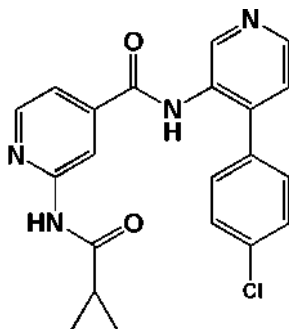
35 4. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, donde Ar<sup>2</sup> es fenilo, naftalenilo, pirrolilo, furanilo, tienilo, pirrazolilo, imidazolilo, tiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, indolilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, quinolinilo, y está sustituido con 0-1 sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en ciano, halo, alquilo, haloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilcarbonilo o N(R<sup>2</sup>)(R<sup>3</sup>).

40 5. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado del grupo que consiste en

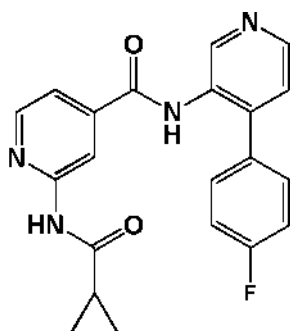




18-2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-fenilpiridin-3-il)isonicotinamida;

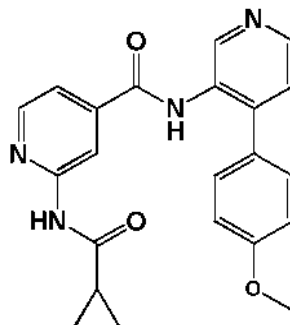


5 N-(4-(4-clorofenil)piridin-3-il)-2-(ciclopropanocarboxamido)isonicotinamida;

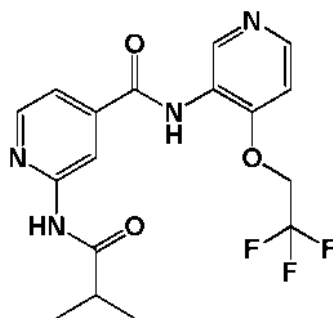


10

2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-fluorofenil)piridin-3-il)isonicotinamida;

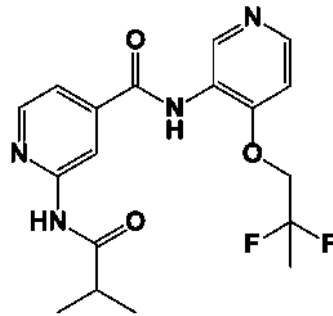


2-(ciclopropanocarboxamido)-N-(4-(4-metoxifenil)piridin-3-il)isonicotinamida;

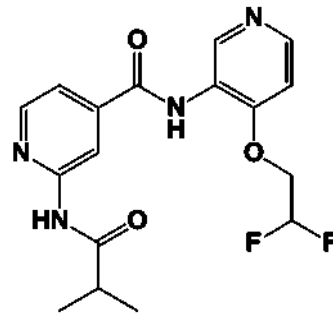


15

2-isobutiramido-N-(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)isonicotinamida;



N-(4-(2,2-difluoropropoxy)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida; y



5

N-(4-(2,2-difluoroetoxi)piridin-3-il)-2-isobutiramidoisonicotinamida;

o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

10

6. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

15

7. Un compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para su uso en el tratamiento de una dolencia seleccionada entre el grupo que consiste en enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal, parálisis supranuclear progresiva, enfermedad de granos argirófilos, degeneración corticobasal, enfermedad de Pick, enfermedad de Parkinson, esclerosis lateral amiotrófica, ictus, enfermedad de Huntington, neuropatía periférica, lesión cerebral traumática, traumatismo de la médula espinal y demencias vasculares, que comprende administrar a un paciente una cantidad terapéuticamente eficaz de un

20

compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

8. El compuesto o la sal farmacéuticamente aceptable del mismo para el uso de la reivindicación 7 en donde la dolencia es la enfermedad de Alzheimer.