



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

PCT
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE N°

06-120181

54. TÍTULO

"COMPUESTOS TERAPEUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

**C07D 213/81 // A61K31/44 // A61K31/496S
A61P35/00 // A61P25/24 // A61P25/28.**

71. SOLICITANTE

ASTRAZENECA AB

DOMICILIO

SODERTALJE, SUECIA

74. REPRESENTANTE LEGAL

**ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. 53.215**

22. BOGOTÁ, D.C.

28.11.2006

SS

PETITORIO



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Hacienda: 05-120181- -00000-0000
Tel: 2808-11-28 18305 / Láp. 2808 18305
Tel. 11 PATENTE
Evo: 3/4 FASE NACIONAL
Act 411 PRESENTACION Fecha: 30/1

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

25/12/06

①

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención☐ Patente de Modelo de Utilidad☐ Capítulo I.☒ Capítulo II.

②

SOLICITANTE
(71)Nombre: **ASTRAZENECA AB**

Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia.

Nacionalidad o Domicilio: Södertälje,
Suecia.

Lugar de Constitución: Suecia.

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

③

REPRESENTANTE
O APODERADONombre: **ALICIA LLORED RICAURTE**Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º,
Bogotá, Colombia

Teléfono: 3264270 Fax: 6069701

E-mail: jlcco@lloredacamacho.com

C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 39.690.713 TP 53.215

④

INVENTOR(ES)
(72)Nombre: AMIN, Koorat; BRODDEFALK, Johan; DESFOSSES, Helene;
EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; *MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina;
TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG,
Hua.Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal; AstraZeneca R & D
Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 y
*1922 Deerfield Street, Thousand Oaks, CA 91362.

Nacionalidad o Domicilio: Suecia, Canadá y Estados Unidos de América.

⑤

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/SE2005/000753Fecha: 20/05/05Publicación Internacional No. WO 2005/115986 A1Fecha: 08/12/05

⑥

Título (54)

"COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA"

⑦

Clasificación Internacional (51) C07D 213/81A61K31/44 // A61K31/4965
A61P35/00 // A61P25/24 // A61P25/1

⑧

Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

SE

(32) Fecha

25/05/04

(31) Número de Solicitud

0401345-4

⑨

Comprobante de Pago No. 06-88.781Fecha: 17 de Noviembre de 2006

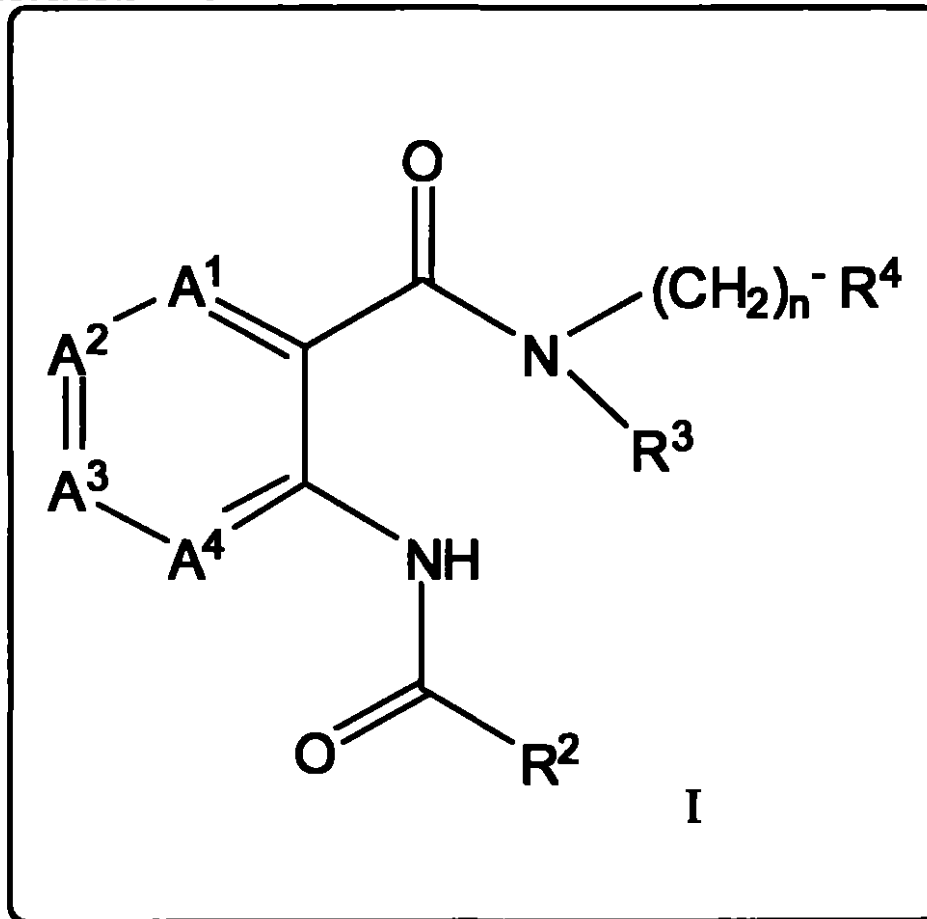
10

ANEXOS

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- ☒ Documento de Representación Legal.
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- ☐ Declaraciones.
- ☐ Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☒ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- ☒ Copia del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☒ Traducción del reporte preliminar Internacional sobre patentabilidad.
- ☐ De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- ☒ Arte Final 12X12.
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- ☒ Otros: reporte de búsqueda internacional con su traducción, publicación con su traducción, documento de notificación de registro de cambio de dirección del inventor MILBURN, Claire con su traducción, capítulo reivindicatorio como fue originalmente presentado en fase Internacional con su traducción y anexo explicativo de modificaciones a las reivindicaciones.

11

FIGURA CARACTERISTICA:



12

Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA

C.C. 39.690.713

T.P. 53.215

2

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
REC: 08-120181-0000-0000
FEC: 2006-11-28 16:30:57 LOP. 2000 NULIFICACIONES
FOL. 11 PATENTE/ITD
EVP: 3/0 FASE NACIONAL
ACT 411 PRESENTACION Folio: 391

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 000176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 06 - 88,781
FECHA : NOVIEMBRE 17 DE 2006

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	35643021	17/11/2006	4,837,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 30005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	463,000.00
	TOTAL :	\$ 463,000.00

CUATROCIENTOS SESENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

2

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se está presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.


ALICIA LLOREDA RICAURTE

T.P. No. 53.215

4

TRADUCCION OFICIAL No. 2004-08-09-397 de un documento escrito en Inglés,
la cual para efectos del presente lleva el sello personal de Martha Lucia
Arciniegas M., Traductora e Intérprete Oficial en virtud de la Res 1523 /88 del
Ministerio de Justicia.

Legalización de un Poder de Representación Legal conferido a: ALICIA
LLOREDA, y/o GUSTAVO TAMAYO, y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE
ALVAREZ otorgado por AstraZeneca AB

Firmado por:

SIMON RICHARD REEVES

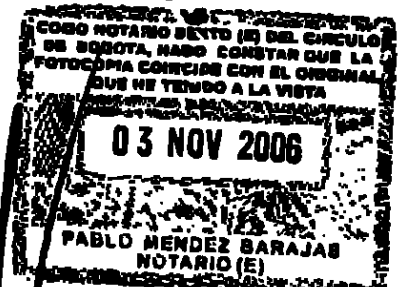
Certificación Notarial

Certificación de la firma precedente, debidamente legalizada por Notario Público,
John Haig Ekserdjian

[Sello Lacrado de Notario Público]

JOHN HAIG EKSERDJIAN

Notario Público de Wilmslow, Cheshire, Inglaterra



ML
MARTHA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRADUCTORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/88 MINJUSTICIA

4.

NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD

2006

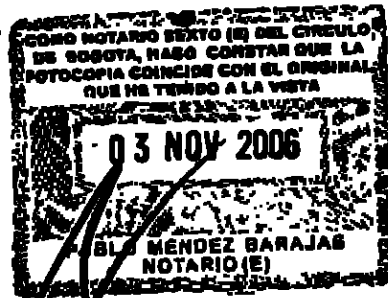
NOTARIOS

REVISADO

2006

Marta Arce

COPIA DE LA ORIGINAL
REVISADO Y VERIFICADO
LAS FIRMAS Y SELLAS



APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de Octubre de 1961)

1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte

Este documento público

2. ha sido firmado por **John Halg Erkserdjian**
3. actuando como **Notario Público**
4. y lleva el sello/estampilla **del Mencionado Notario Público**

Certificado

5. en Londres 6. el 2 de agosto del 2004
7. Por el Secretario Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y del Commonwealth
8. No. G479981

9. Timbre/Sello

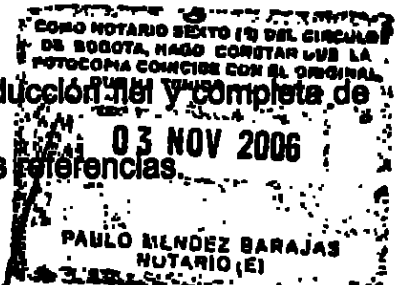
10. Firma

Aparece el Sello de la Oficina

E.M. Fitzgerald

de Asuntos Exteriores y del Commonwealth

Según mi leal saber y entender, ésta es una traducción fiel y completa de su original en inglés, de la cual se deja copia para futuras referencias.



Marta Lucia Arciniegas
MARTA LUCIA ARCINIEGAS M.
TRANSLADORA E INTERPRETE OFICIAL
RESOLUCION 1523/86 MINJUSTICIA

Los abajo firmados, AstraZeneca AB, una sociedad organizada y existente de conformidad con las leyes de Suecia,

con domicilio en

SE-15185 Sodertalje, Suecia,

nombramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, Colombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 5-83, piso 8o., nuestros representantes legales y verdaderos en Bogotá, con facultades para recibir notificaciones y nombrar apoderados judiciales o extrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al parágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 1971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos designe, quedan especialmente facultados para representarnos ante las autoridades colombianas, administrativas, judiciales o de policía, en todos los trámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo efecto los facultamos para dar ante dichas autoridades todos los pasos necesarios al objeto indicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, recursos y presentar desistimientos; formular descripciones, enmiendas, limitar el alcance de las solicitudes y los registros, presentar oposiciones y apelaciones; instaurar cancelaciones, renunciar total o parcialmente a los registros, abonar todos los impuestos y cuotas y efectuar todo otro pago determinado por la ley; recibir todos los documentos y valores, dando el descargo respectivo; llenar cualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas las medidas que creyeren conducentes al resguardo de nuestros intereses; y adicionalmente quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir, conciliar y apelar, con todas las demás facultades que resulten necesarias, y por el presente declaramos desde ahora válido y bueno cuanto dichos representantes y/o los apoderados que cualquiera de ellos nombre hicieren en nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para solicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la protocolización de este documento y de cualquier poder que cualquiera de ellos otorgue a nombre nuestro.

Dado y firmado el 22 de Julio de 2004
en Macclesfield, Inglaterra

The undersigned, AstraZeneca AB, a corporation organized and existing under the laws of Sweden,

domiciled at

SE-15185 Sodertalje
Sweden

hereby appoint, ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, of Bogotá, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications and registrations, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and additionally we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to conciliate, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them do or may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, to appear for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this 22nd day of July 2004
at Macclesfield, England

SIMON RICHARD REEVES
Duly Authorised Signatory

APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

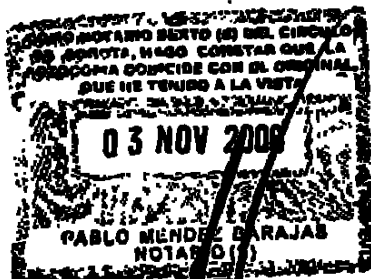
1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public
2. Has been signed by John Haig Ekserdjian
a été signé par
3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de
4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de
5. at London/Londres
6. Certified/Attesté
6. the/le 02 August 2004
7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth
8. Number/sous No **G479981**
9. Stamp:
timbre:
10. Signature: **E. M. Fitzgerald**



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

If this document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961, it should be presented to the consular section of the mission representing that country. An apostille or legalization certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine. It does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.



CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

{ss

{ss

Hoy 26 de Julio de 2004, compareció
Simon Richard Reeves, a quien conozco y
de quien me consta que firmó el anterior documento,
y quien debidamente juramentado declaró y dijo que
él es firmante autorizado

de, AstraZeneca AB,
la compañía nombrada en el documento que duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
antecede, una sociedad debidamente organizada y
existente conforme a las leyes de Suecia
domicilada en la
ciudad de Vastra Malarehamnen 9, SE-151
85 Sodertalje, Suecia,
legalmente constituida para un periodo de duración
que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social
conforme a las leyes de Suecia

que el declarante esté autorizado por dicha
Compañía para conferir este poder; que el sello
estampado por él al pie de tal poder, en nombre y en
representación de la expresada Compañía, es el
sello oficial de ella; y que el objeto para el cual se
confiere este instrumento está comprendido dentro
del de la sociedad.

El suscrito Notario ha visto los Estatutos de
incorporación firmados en Stockholm
con fecha Oct. 31/1913
y certifica que de conformidad con la legislación de
dicho Estado la anterior declaración juramentada es
prueba suficiente de que los hechos sobre que ella
versa son ciertos o verdaderos, de lo cual da fe.

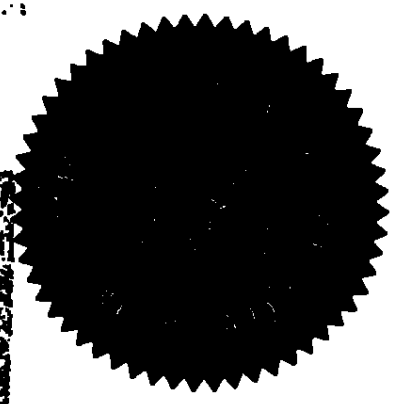
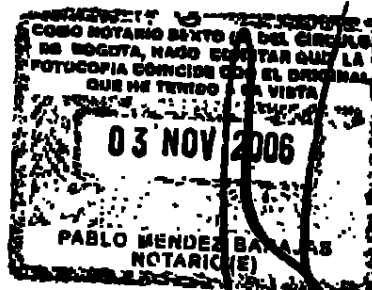
Notary Public (Notario Público).

on this 26th day of July 2004
personally Simon Richard Reeves
came
to me known, and known to me to be the person who
signed the foregoing instrument, who being by me
duly sworn did depose and say that he is the a
duly authorised signatory of, AstraZeneca AB,
the company named within, a Corporation organized
and existing under the laws of Sweden
domiciled at
Vastra-Malarehamnen 9, SE-151 85 Sodertalje,
Sweden
legally constituted for a period of tenure not yet
expired, which exercises its corporate purposes
according to the laws of Sweden

that the deponent is authorized by said Company to
confer this power of attorney; that the seal affixed
hereunto by the deponent in the name and on behalf
of said Corporation is the corporate seal thereof; and
that the purpose for which this instrument is granted
is included within the corporate purposes of the
Company.

The undersigned Notary Public has seen the articles
of incorporation of said Corporation executed at
STOCKHOLM
under date of 31 October 1913
and hereby certifies that under the laws of said State
the foregoing acknowledgment is sufficient proof that
the facts therein contained are true, which he attests.

J. H. Hsing
Notary Public
Wilkesbarre
Cheshire
England



7



FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS



Royal
Technologies S.A.
Incorporated in Mexico

8

Expediente No		06120181	No de Folio
Item		No de Unidades	
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	7	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones:

Contiene Arte final

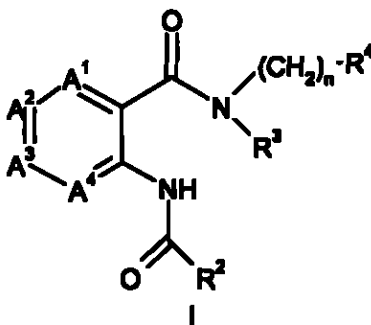
9

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT	
(21) N° de solicitud: 06-120181 (22) Fecha de solicitud: 28-11-06 (30) Prioridad (31) No. Prioridad (32) Fecha (33) País 0401345-4 25-05-04 SE (85) Fecha límite inicio fase nacional: 25-12-06 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-05 No. de solicitud: PCT/SE2005/000753	(51) Int Cl: C07D 213/81 (71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB (72) Inventor(es): AMIN, Kosrat; BRODDEFALK, Johan; DESFOSSES, Helene; EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina; TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua. (74) Apoderado: ALICIA LLORED A RICAURTE
(54) Título: COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1

Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:

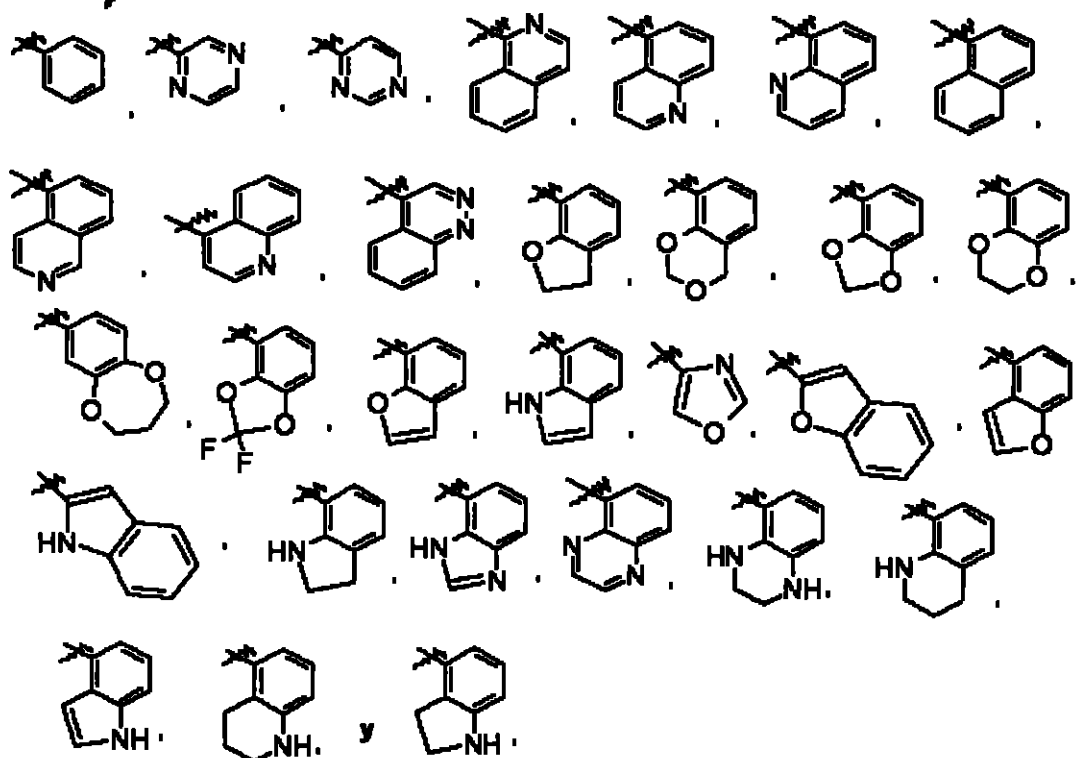


en donde:

uno de A¹, A², A³ o A⁴ es N y el resto son cada uno e independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcohol halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquileo halogenado y NR⁵R⁶;

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, clano, nitro, alcoxi, hidroxil, hidroxi-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilocarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilo-alquilo y $-NR^6R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, clano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^6R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, clano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-4} y $-NR^6R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} carbonil, alcoxialquilo C_{1-4} carbonil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-4} , cicloalquilo C_{3-4} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} carbonil, heterocíclico C_{3-4} y heterocíclico C_{3-4} -alquilo C_{1-4} ; en donde dicho alquilo C_{1-4} , alqueno C_{2-4} , alcoxialquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} carbonil, alcoxialquilo C_{1-4} carbonil, hidroxialquilo C_{1-4} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-4} , cicloalquilo C_{3-4} -alquilo C_{1-4} , alquilo C_{1-4} carbonil, heterocíclico C_{3-4} y heterocíclico C_{3-4} -alquilo C_{1-4} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, clano, nitro, alcoxi C_{1-4} , alquilo C_{1-4} y hidroxil;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo entonces $n=0$ y R^4 no es metilo no sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de fórmula I no sea ninguno de

3-(benzotiamino)-N-bencilpiridina-2-carboxamida;
 3-(benzotiamino)-N-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
 3-(benzotiamino)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;
 3-(benzotiamino)-N-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzotiamino)-N-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzotiamino)-N-(4-(dimetilamino)fenil)piridin-2-carboxamida;
 N-(2-hidroxiethyl)-4-(2-naftotiamino)nicotinamida;
 4-(benzotiamino)-N-(2-hidroxiethyl)nicotinamida;
 3-(benzotiamino)-2,6-dimetil-N-fenilnicotinamida;
 3-(benzotiamino)-2,6-dimetil-N-(3-nitrofenil)nicotinamida;
 2-(benzotiamino)-N-(clano(2-fenil)metil)nicotinamida; y
 2-(benzotiamino)-N-(clano(fenil)metil)nicotinamida.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

10

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION PCT ☒ X MODELO DE UTILIDAD DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: 06-120181 (22) Fecha de solicitud: 28-11-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/81

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): AMIN, Kosrat; BRODDEFALK, Johan; DESFOSSES, Helena; EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina; TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua.

(74) Apoderado: ALICIA LLORED RICAURTE

(30) Prioridad	(31) No. Prioridad	(32) Fecha	(33) País
	0401345-4	25-05-04	SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25-12-06 (87) Publicación internacional

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha: 08-12-05

Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-05 N° publicación: WO 2005/115986 A1

No. de solicitud: PCT/SE2005/000753

(54) Título: COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA

10



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

11

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒ X

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: 06-120181 (22) Fecha de solicitud: 28-11-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/81

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): AMIN, Kosrat; BRODEFALK, Johan; DESFOSSES, Helene; EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina; TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad
0401345-4

(32) Fecha
25-05-04

(33) País
SE

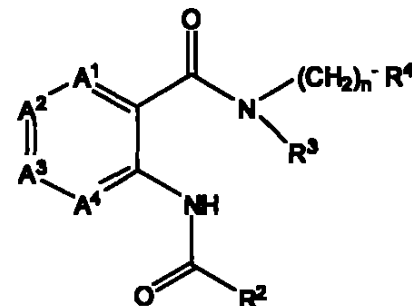
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25-12-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-05
No. de solicitud: PCT/SE2005/000753

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08-12-05

No. Publicación: WO 2005/113986 A1



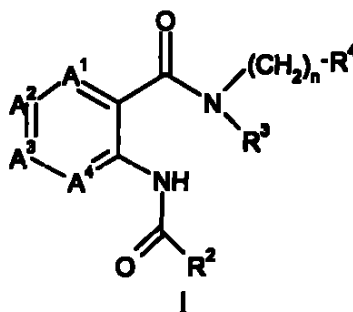
(54) Título:

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA

(57) Resumen:

Reivindicación número 1

Un compuesto de fórmula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:

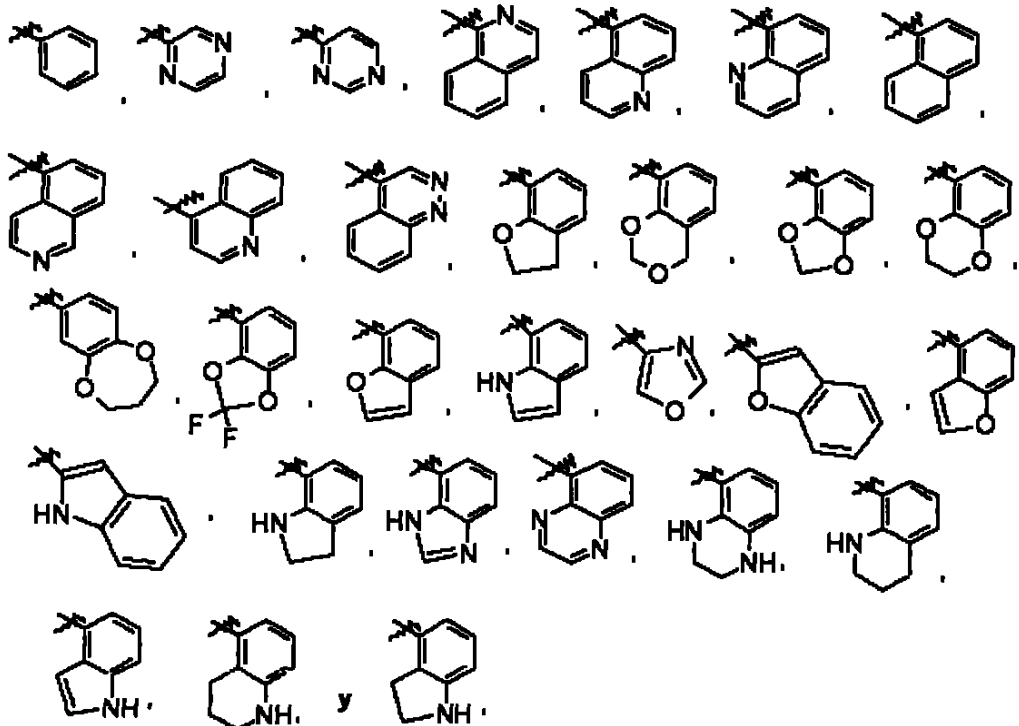


en donde:

uno de A1, A2, A3 o A4 es N y el resto son cada uno e independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alqueno, alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR⁵R⁶;

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterociclilo-carbonil, arilcarbonil, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo, arilo-alquilo y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R⁴ se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alquilo-arilo, alcoxycarbonil, mitad heterociclilo, arilo, arilo-alquilo, heterociclilo-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y -NR⁵R⁶; y

[illegible]

con una condición adicional que cuando R^2 es finito entonces $n=0$ y R^i no es medio no sustituido, alguno C_3 o alguno C_4 no sustituido; y

3-benzylamino-*N*-benzylidene-2-carboxamide;
3-benzylamino-*N*-piperidin-2-carboxamide;

3-(benzoxazolin-4-yl)-4-(dimethylamino)pyridine-2-carboxamide;
N-(2-hydroxyethyl)-4-(2-hydroxyethyl)nicotinamide;

2-(benzo[*b*]furan-2-yl)-N-(chloro(2-benzoylphenyl)amino)acetamide, γ
2-(benzo[*b*]furan-2-yl)-N-(chloro(4-benzoylphenyl)amino)acetamide.

1. *Journal of Management Studies*, 1996, 33, 1, 1-14.



SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

Industria y Comercio

TARJETA ARCHIVO TEMÁTICO

SUPERINTENDENCIA

PATENTE DE INVENCION

PCT ☒

MODELO DE UTILIDAD

DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: 06-120181 (22) Fecha de solicitud: 28-11-08

(51) Clasificación Internacional: C07D 213/81

(71) Solicitante(s): ASTRAZENECA AB

(72) Inventor(es): AMIN, Kosrat; BRODDEFALK, Johan; DESFOSSES, Helene; EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina; TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

0401345-4

(32) Fecha

25-05-04

(33) País

SE

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 25-12-08

(86) Datos relativos a la presentación de la solc. PCT

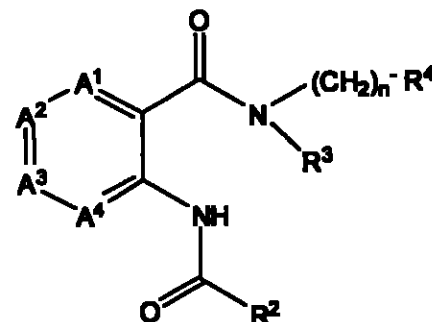
Fecha de presentación de la solicitud: 20-05-05

No. de solicitud: PCT/SE2005/000753

(87) Publicación internacional:

Fecha: 08-12-05

No. Publicación: WO 2005/115986 A1



(54) Título:

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA

(57) Resumen:

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclillo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclillo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi-halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₄ y -NR⁵R⁶,

en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄, alcoxi-alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄-carbonilo, alcoxiC₁₋₄-carbonilo, hidroxil-alquiloC₁₋₄, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₄, cicloalquiloC₃₋₄-alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄-carbonilo, heterociclilloC₃₋₄ y heterociclilloC₃₋₄-alquiloC₁₋₄; en donde dicho alquiloC₁₋₄, alquenoC₂₋₄, alcoxi-alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄-carbonilo, alcoxiC₁₋₄-carbonilo, hidroxil-alquiloC₁₋₄, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₄, cicloalquiloC₃₋₄-alquiloC₁₋₄, alquiloC₁₋₄-carbonil, heterociclilloC₃₋₄ y heterociclilloC₃₋₄-alquiloC₁₋₄ usados para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitró, alcoxiC₁₋₄, alquiloC₁₋₄ y hidroxil;

con una condición que cuando n=0 entonces R⁴ no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R² es fenilo entonces n=0 y R⁴ no es metilo no sustituido, alquilo C₃ o alquilo C₄ no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de formula I no sea ninguno de

3-(benzollamino)-N-bencilpiridina-2-carboxamida;
3-(benzollamino)-N-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
3-(benzollamino)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;
3-(benzollamino)-N-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
3-(benzollamino)-N-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
3-(benzollamino)-N-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftollamino)nicotinamida;
4-(benzollamino)-N-(2-hidroxietil)nicotinamida;
3-(benzollamino)-2,6-dimetil-N-fenilleonnicotinamida;
3-(benzollamino)-2,6-dimetil-N-(3-nitrofenil)leonicotinamida;
2-(benzollamino)-N-[ciano(2-fenil)metil]nicotinamida; y
2-(benzollamino)-N-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONALSolicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

12

Casilla No. II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del ítem 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.: 18-20

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:
Las reivindicaciones 18-20 se refieren a un método de tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o por terapia/Regla 39.1(iv). Sin embargo, una búsqueda ha sido ejecutada por estas reivindicaciones, basada en los efectos alegados de los compuestos.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la Solicitud Internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla No. III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del ítem 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. ☐ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.
2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.
3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:
4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

- Comentario sobre Protesta** ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante y, donde aplique, del pago de una tarifa de protesta.
- ☐ Las tarifas adicionales de búsqueda estaban acompañadas de la protesta del solicitante, pero la tarifa de protesta aplicable no fue pagada dentro del tiempo límite especificado en la invitación.
- ☐ Ninguna protesta acompañaba el pago de tarifas adicionales de búsqueda.

12

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

13

A. CLASIFICACION DE MATERIA OBJETO IPC7: C07D 213/81, C07D 241/24, A61K 31/44, A61K 31/4965 Según la Clasificación de Patente Internacional (IPC) o según la clasificación nacional y la IPC		
B. CAMPOS BUSCADOS Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación) IPC7: C07D, A61K Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados SE, DK, FI, NO clases como arriba Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados) EPO-INTERNACIONAL, WPI DATO, PAJ, CHEM ABS DATO		
C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
X	WO 02070483 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 12 de Septiembre de 2002 (12.09.2002), páginas 187-190, compuestos D1-D6, D9, E1-E4, F1-F6, G1 -	1-3, 7-9
X	EP 0054132 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH), 23 de Junio de 1982 (23.06.1982), ejemplo D b), página 18 -	1
X	STNInternational, File CAPLUS, CAPLUS acceso no. 1968:29670, Documento no. 68:29670, Ismail, A. G. y col: "Síntesis de pirido(4,3-d)pirimidin-4(3H)-onas de ácido 4-aminonicotínico" & Journal of the Chemical Society (Sección) C: Organic (1967), (24), 2613-17, RN 16952-44-6 -	1-3, 7-9
☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.		☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.
* Categorías especiales de documentos citados: 'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular 'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional 'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica) 'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios 'T' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada		T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica Z' documento miembro de la misma familia de patentes
Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional 14 de Septiembre de 2005		Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional 21-09-2005
Nombre y dirección de correo de la ISA/ Oficina de Patentes Sueca Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 666 02 86		Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/Eð Teléfono No. +46 8 782 25 00

13

7

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

14

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004029026 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 8 de Abril de 2004 (08.04.2004) — ——	1-7, 21-22

~~14~~

REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

15

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes		Fecha de publicación
WO 02070483 A1	12/09/2002	BR	0207996 A	02/03/2004
		CA	2437840 A	12/09/2002
		CN	1494530 A	05/05/2004
		EP	1373210 A	02/01/2004
		HU	0303183 A	29/12/2003
		IL	156994 D	00/00/0000
		JP	2004521924 T	22/07/2004
		MX	PA03007935 A	04/12/2003
		PL	364660 A	13/12/2004
		ZA	200305582 A	19/07/2004
EP 0054132 A1	23/06/1982	SE	0054132 T3	
		AR	227567 A	15/11/1982
		AT	9797 T	15/10/1984
		AU	543568 B	26/04/1985
		AU	7847381 A	17/06/1982
		CA	1217767 A	07/02/1987
		CS	227024 B	16/04/1984
		DD	208151 A	28/03/1984
		DE	3046871 A	22/07/1982
		DE	3166627 D	00/00/0000
		DK	525481 A	13/06/1982
		ES	507761 A	01/09/1982
		ES	511835 A	16/02/1983
		ES	8207156 A	01/12/1982
		ES	8304096 A	16/05/1983
		FI	813971 A	13/06/1982
		GB	2090249 A,B	07/07/1982
		GR	76952 A	04/09/1984
		HU	187384 B	28/12/1985
		IL	64504 A	28/02/1985
		JP	57123170 A	31/07/1982
		MY	56287 A	31/12/1987
		NO	814239 A	14/06/1982
		NZ	199254 A	28/02/1985
		PH	18930 A	11/11/1985
		PL	135330 B	31/10/1985
		PL	234175 A	16/08/1982
		PT	74116 A,B	01/01/1982
		SU	1056900 A	23/11/1983
		US	4379788 A	12/04/1983
		YU	290481 A	31/10/1984
		ZA	8108609 A	31/08/1983
		DE	3115447 A	30/12/1982
WO 2004029026 A1	08/04/2004	AU	2003268907 A	00/00/0000
		BR	0314635 A	02/08/2005
		CA	2500231 A	08/04/2004
		EP	1565442 A	24/08/2005
		GB	0222493 D	00/00/0000

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE2005/000753

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

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

1. ☒ Claims Nos.: 18-20
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 18-20 relate to a method of treatment of the human or animal body by surgery or by therapy /Rule 39.1(iv). Nevertheless, a search has been executed for these claims, based on the alleged effects of the compounds.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000753

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC7: C07D 213/81, C07D 241/24, A61K 31/44; A61K 31/4965
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC7: C07D, A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
SE,DK,FI,NO classes as above.

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

EPO-INTERNAL, WPI DATA, PAJ, CHEM ABS DATA

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 02070483 A1 (E. I. DU PONT DE NEMOURS AND COMPANY), 12 Sept 2002 (12.09.2002), pages 187-190, compounds D1-D6, D9, E1-E4, F1-F6, G1	1-3,7-9
X	EP 0054132 A1 (DR. KARL THOMAE GMBH), 23 June 1982 (23.06.1982), example D b), page 18	1
X	STNInternational, File CAPLUS, CAPLUS accession no. 1968:29670, Document no. 68:29670, Ismail, A. G. et al: "Synthesis of pyrido(4,3-d) pyrimidin-4(3H)-ones from 4-aminonicotinic acid", & Journal of the Chemical Society (Section) C: Organic (1967), (24), 2613-17, RN 16952-44-6	1-3,7-9

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

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"B" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority date(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

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

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

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

"Z" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

14 Sept. 2005

Date of mailing of the international search report

21-08-2005

Name and mailing address of the ISA/
Swedish Patent Office
Box 5055, S-102 42 STOCKHOLM
Facsimile No. +46 8 666 02 86

Authorized officer

Solveig Gustavsson/ED
Telephone No. +46 8 782 25 00

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/SE 2005/000753

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004029026 A1 (GLAXO GROUP LIMITED), 8 April 2004 (08.04.2004)	1-7, 21-22

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2003)

18

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/SE 2005/000753

NO	02070483	A1	12/09/2002	BR	0207996 A	02/03/2004
				CA	2437840 A	12/09/2002
				CN	1494530 A	05/05/2004
				EP	1373210 A	02/01/2004
				HU	0303183 A	29/12/2003
				IL	156994 D	00/00/0000
				JP	2004521924 T	22/07/2004
				MX	PA03007935 A	04/12/2003
				PL	364660 A	13/12/2004
				ZA	200305582 A	19/07/2004

EP	0054132	A1	23/06/1982	SE	0054132 T3	
				AR	227567 A	15/11/1982
				AT	9797 T	15/10/1984
				AU	543568 B	26/04/1985
				AU	7847381 A	17/06/1982
				CA	1217767 A	07/02/1987
				CS	227024 B	16/04/1984
				DD	208151 A	28/03/1984
				DE	3046871 A	22/07/1982
				DE	3166627 D	00/00/0000
				DK	525481 A	13/06/1982
				ES	507761 A	01/09/1982
				ES	511835 A	16/02/1983
				ES	8207156 A	01/12/1982
				ES	8304096 A	16/05/1983
				FI	813971 A	13/06/1982
				GB	2090249 A,B	07/07/1982
				GR	76952 A	04/09/1984
				HU	187384 B	28/12/1985
				IL	64504 A	28/02/1985
				JP	57123170 A	31/07/1982
				MY	56287 A	31/12/1987
				NO	814239 A	14/06/1982
				NZ	199254 A	28/02/1985
				PH	18930 A	11/11/1985
				PL	135330 B	31/10/1985
				PL	234175 A	16/08/1982
				PT	74116 A,B	01/01/1982
				SU	1056900 A	23/11/1983
				US	4379788 A	12/04/1983
				YU	290481 A	31/10/1984
				ZA	8108609 A	31/08/1983
				DE	3115447 A	30/12/1982

NO	2004029026	A1	08/04/2004	AU	2003268907 A	00/00/0000
				BR	0314635 A	02/08/2005
				CA	2500231 A	08/04/2004
				EP	1565442 A	24/08/2005
				GB	0222493 D	00/00/0000

19

19

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional(43) Fecha de Publicación Internacional
8 de Diciembre de 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2005/115986 A1(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷: C07D 213/51,
241/24, A61K 31/44, 31/4965

(21) Número de Solicitud Internacional: PCT/SE2005/000753

(22) Fecha de Registro Internacional:
20 de Mayo de 2005 (20.05.2005)

(25) Idioma de Registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:
0401345-4 25 de Mayo de 2004 (25.05.2004) SE

(71) Solicitante (para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): AstraZeneca AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): AMIN, Kourat [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölnådal, S-431 83 Mölnådal (SE). BRODDEFALK, Johan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölnådal, S-431 83 Mölnådal (SE). DESFOSSÉS, Helene [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). EVERTSSON, Emma [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölnådal, S-431 83 Mölnådal (SE). LIU, Zipling [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). MILBURN, Claire [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). NILSSON, Karollin [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölnådal, S-431 83 Mölnådal (SE). TREMBLAY, Maxime [CA/CA];

AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WEI, Zhong-yong [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

(74) Agente: ASTRAZENECA; Global Intellectual Property, S-151 85 Södertälje (SE).

(81) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

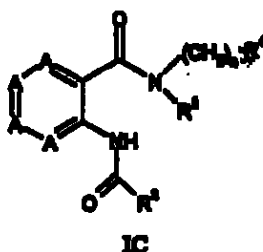
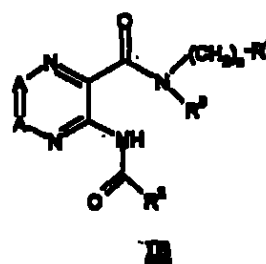
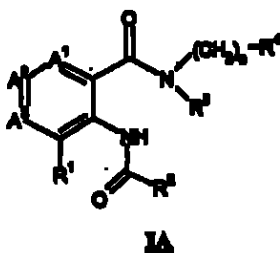
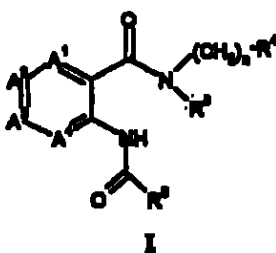
(84) Estados Designados (a menos que sea indicado de otra manera, para cada tipo de protección regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:

— con reporte de búsqueda internacional

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guía sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada edición regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA



(57) Resumen: Se preparan compuestos de las fórmulas I, IA, y IB o IC o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos: en donde A, A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², R³, R⁴ y n son como se definieron en la descripción así como las sales y composiciones farmacéuticas incluyendo los compuestos. Son útiles usualmente en terapia, en particular en el manejo del dolor.

**(19) World Intellectual Property
Organization
International Bureau**



THE UNIVERSITY OF CHICAGO PRESS

(43) International Publication Date
8 December 2005 (08.12.2005)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2005/115986 A1

- (51) International Patent Classification⁷: C07D 213/81,
241/24, A61K 31/44, 31/4965
- (21) International Application Number: PCT/SE2005/000753
- (22) International Filing Date: 20 May 2005 (20.05.2005)
- (25) Filing Language: English
- (26) Publication Language: English
- (30) Priority Data:
0401345-4 25 May 2004 (25.05.2004) SE
- (71) Applicant (for all designated States except US): AstraZeneca AB [SE/SE]; S-151 85 Södertälje (SE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (for US only): AMIN, Kourat [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). BRODDEFALK, Johan [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). DESFOSSES, Helene [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). EVERTSSON, Emma [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). LIU, Ziping [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). MILBURN, Claire [CA/CA]; AstraZeneca R

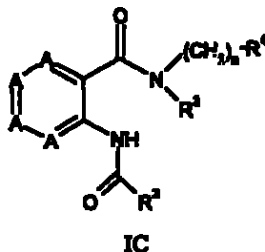
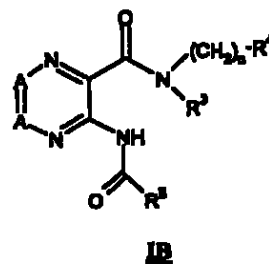
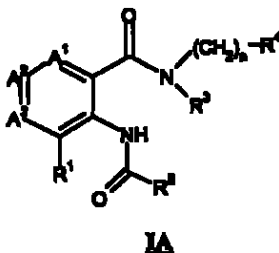
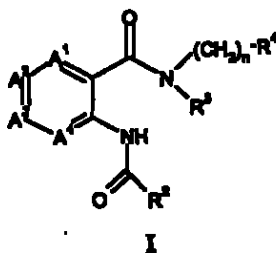
& D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). NILSSON, Karolina [SE/SE]; AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal (SE). TREMBLAY, Maxime [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WALPOLE, Christopher [GB/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). WEL, Zhong-yong [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA). YANG, Hua [CA/CA]; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 (CA).

- (74) Agent: **ASTRAZENECA**; Global Intellectual Property,
S-151 85 Södertälje (SE).

- (B1) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of national protection available): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

[Continued on next page]

- (54) Title: THERAPEUTIC COMPOUNDS: PYRIDINE AS SCAFFOLD**



- (57) Abstract:** Compounds of formulas I, IA, and IB or IC or pharmaceutically acceptable salts thereof: wherein A, A¹, A², A³, A⁴, R¹, R², R⁴ and n are as defined in the specifications well as salts and pharmaceutical compositions including the compounds are prepared. They are useful in therapy, in particular in the management of pain.

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

— with international search report

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES

23

De la OFICINA INTERNACIONAL

PCT

NOTIFICACIÓN DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92bis.1 del PCT e
Instrucciones Administrativas, Sección 422)

Para:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
Suecia

Fecha de correo (día/mes/año)
28 de Agosto de 2006 (28.08.2006)

Archivo de referencia del solicitante o agente
101434-1 WO

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

Fecha de registro internacional (día/mes/año)
20 de Mayo de 2005 (20.05.2005)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☒ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección

MILBURN, Claire
AstraZeneca R & D Montreal
7171 Frederick-Banting
Saint-Laurent
Montreal, Québec H4S 1Z9
Canadá

País de Nacionalidad
CA

País de Residencia
CA

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección

MILBURN, Claire
1922 Deerfield Street
Thousand Oaks, CA 91362
Estados Unidos de América

País de Nacionalidad
CA

País de Residencia
US

No. Teléfono

No. Facsímile

No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☒ la Oficina que recibe ☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ la Autoridad de Búsqueda Internacional ☒ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☒ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional ☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsímile No. +41 22 338 7090

Funcionario autorizado
Christina PARIANOU

Teléfono No. (41-22) 338 9999

23

CODE	DATE	NTD
ANKOM	05 SEP 2006	GIPS
DATA ENTERED		
FINAL CHECK		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

ASTRAZENECA
Global Intellectual Property
S-151 85 Södertälje
Sweden

Date of mailing (day/month/year) 28 August 2006 (28.08.2006)	IMPORTANT NOTIFICATION
Applicant's or agent's file reference 101434-1 WO	
International application No. PCT/SE2005/000753	International filing date (day/month/year) 20 May 2005 (20.05.2005)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

MILBURN, Claire
AstraZeneca R & D Montreal
7171 Frederick-Banting
Saint-Laurent
Montreal, Québec H4S 1Z9
Canada

State of Nationality

CA

State of Residence

CA

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

MILBURN, Claire
1922 Deerfield Street
Thousand Oaks, CA 91362
United States of America

State of Nationality

CA

State of Residence

US

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

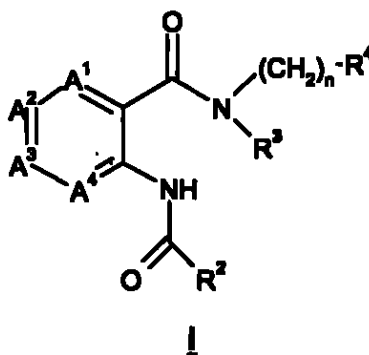
☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☒ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No. +41 22 338 7090	Authorized officer Christina PARIANOU Telephone No. (41-22) 338 9899
--	--

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:

5

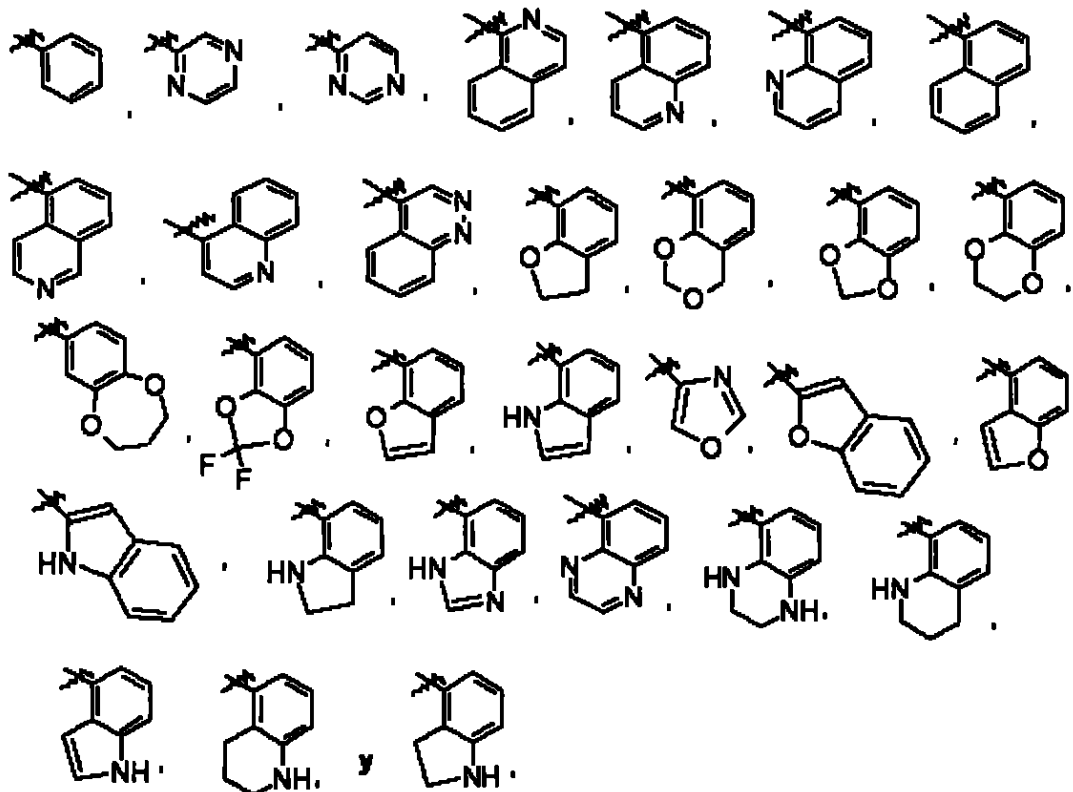


en donde:

10 uno de A¹, A², A³ o A⁴ es N y el resto son cada uno e independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, 15 alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR⁵R⁶;

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilocarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterocíclico C_{3-6} y

heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆,
 alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆,
 alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonil,
 heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usados para definir R⁵ y R⁶
 5 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ y hidroxil;

con una condición que cuando n=0 entonces R⁴ no es tiazolilo o 5-
 cloropiridinilo;

10

con una condición adicional que cuando R² es fenilo entonces n=0 y
 R⁴ no es metilo no sustituido, alquilo C₃ o alquilo C₄ no sustituido; y

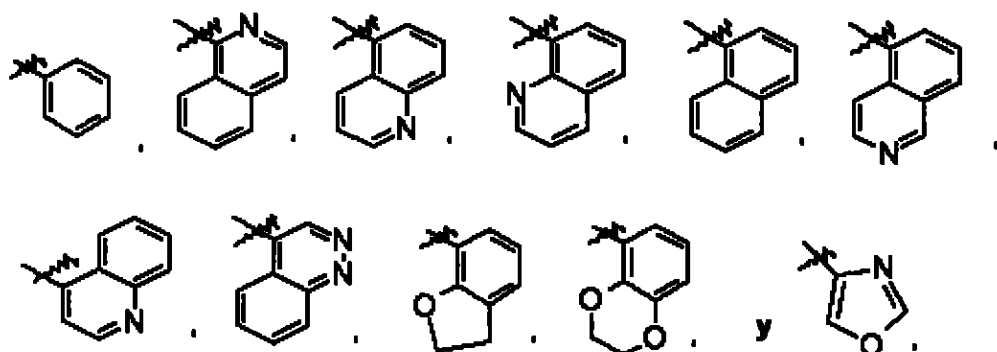
con una condición adicional que dicho compuesto de formula I no sea
 15 ninguno de

3-(benzoilamino)-N-bencilpiridina-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-N-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;
 20 3-(benzoilamino)-N-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-N-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-N-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
 4-(benzoilamino)-N-(2-hidroxietil)nicotinamida;
 25 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-fenilisonicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-(3-nitrofenil)isonicotinamida;
 2-(benzoilamino)-N-[ciano(2-tienil)metil]nicotinamida; y
 2-(benzoilamino)-N-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde
 R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,
 hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R² se selecciona de

35



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxialquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo,

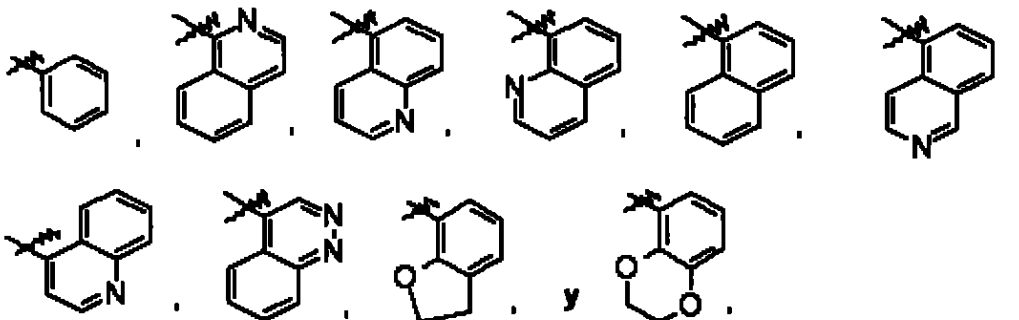
heterocíclico-alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₈ y -NR⁵R⁶,

en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de
 5 hidrógeno, alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alcoxi-alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈carbonil, alcoxiC₁₋₈carbonil, hidroxialquiloC₁₋₈, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, alquilC₁₋₈carbonil, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈; en donde dicho alquiloC₁₋₈, alquenoC₂₋₈, alcoxi-alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈carbonil, alcoxiC₁₋₈carbonil, hidroxialquiloC₁₋₈,
 10 alcoxi, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, alquiloC₁₋₈carbonil, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈ usado para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₈, alquiloC₁₋₈ y hidroxi.

15 3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R² se selecciona de

20



en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado,
 25 alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxi-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

30

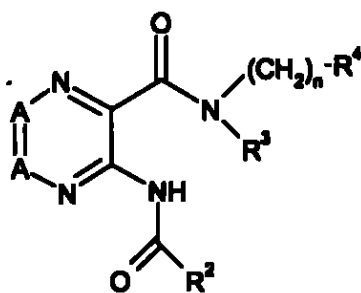
R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y/

10 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxil, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usado para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil.

35 4. Un compuesto de fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

**IB**

en donde:

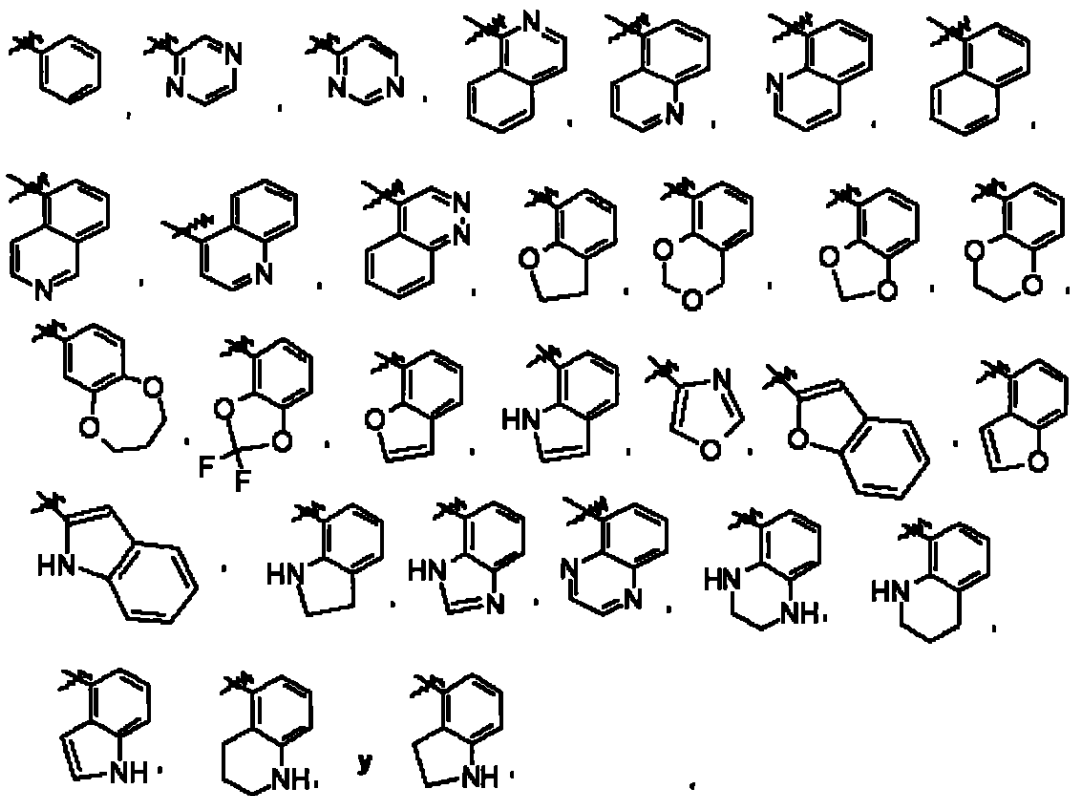
5

A es cada uno independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquenido halogenado y NR⁵R⁶;

10

R² se selecciona de



15

en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino,

alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterociclilo-carbonil, arilocarbonil, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

5

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

15

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

25

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxialquilo C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxialquilo C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,

30

35

heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usados para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxilo;

- 5 con una condición que dicho compuesto de formula IB no sea ninguno de 3-[(4-ter-butilbenzilo)amino]-N-(5-cloro-piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-3-[4-(1,1-dimetiletil)benzilo]amino]-2-pirazincarboxamida y 3-(benziloamino)-N-(metoxicarbonilmetil)pirazin-2-carboxamida.

10

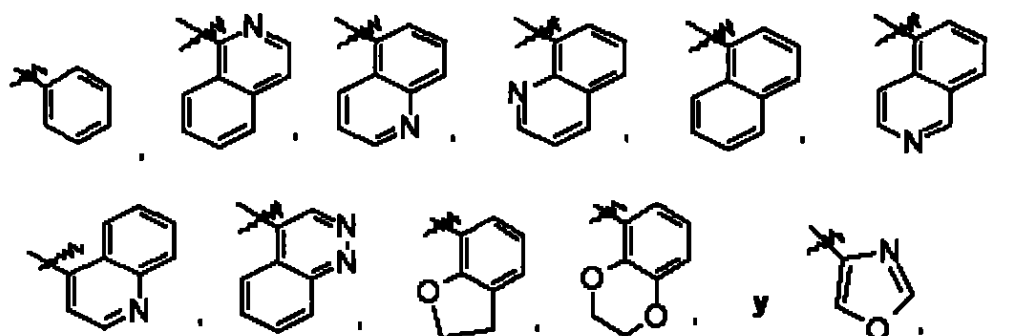
5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

A es cada uno individualmente CR¹;

15

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado;

R² se selecciona de



20

en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxilo-alquilo, alcoxi, 25 alcóxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo-alquilo y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde said alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxialquilo C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxil, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxialquilo C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxil, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil.

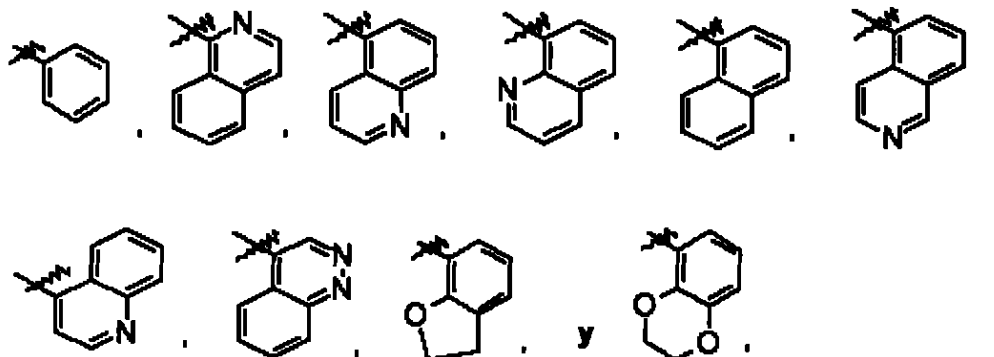
6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde

A es cada uno individualmente CR^1 ;

11

236
36

S



10

15

20

25

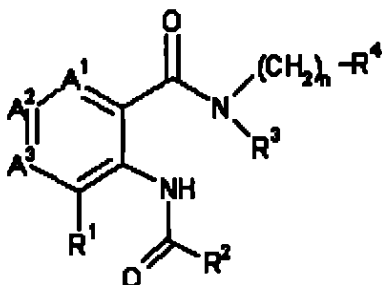
30

38

fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-8} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alcoxi-alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} carbonilo, alcoxi C_{1-8} carbonilo, hidroxilo-alquilo C_{1-8} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} carbonilo, heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} ; en donde dicho alquilo C_{1-8} , alqueno C_{2-8} , alcoxi-alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} carbonilo, alcoxi C_{1-8} carbonilo, hidroxilo-alquilo C_{1-8} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-8} , cicloalquilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} , alquilo C_{1-8} carbonilo, heterociclilo C_{3-8} y heterociclilo C_{3-8} -alquilo C_{1-8} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-8} , alquilo C_{1-8} e hidroxilo.

7. Un compuesto de fórmula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



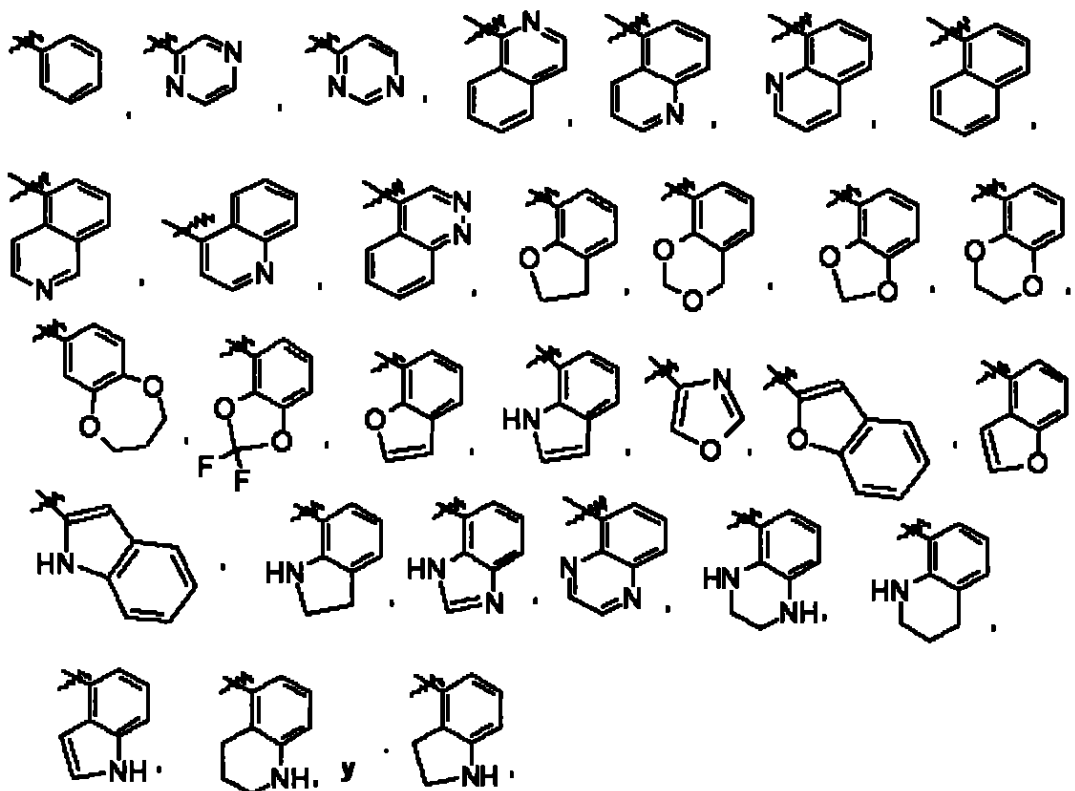
IA

En donde:

uno de A^1 , A^2 o A^3 es N y el resto son cada uno e independientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alqueno, alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



- 5 en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxil, hidroxil-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heteroarilo-carbonilo, 10 heterociclilo-carbonilo, arilcarbonilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilo-alquilo y NR^5R^6 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- 15 R^4 se selecciona de alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o mas grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilcarbonilo, 20 ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} , y $-NR^5R^6$;

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcóxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcóxí C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcóxí, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcóxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcóxí C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcóxí, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro, alcóxí C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxilo;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo, entonces $n=0$ y R^4 no es metilo no sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de fórmula IA no es ninguno de

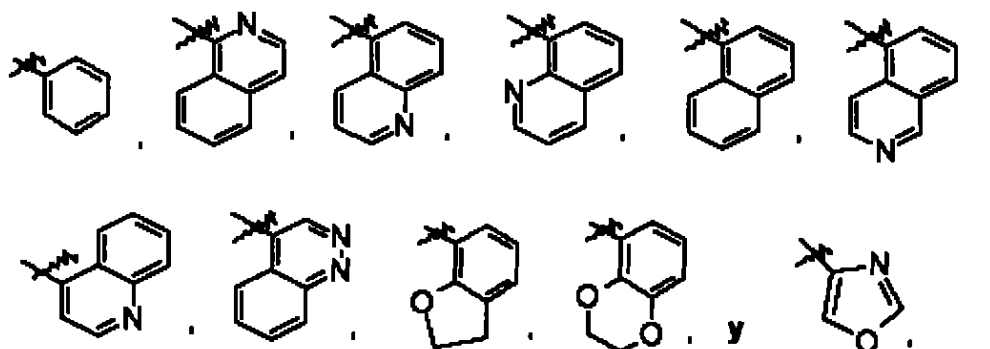
3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridina-2-carboxamida;
3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
N-(2-hidroxietyl)-4-(2-naftollamino)nicotinamida;
 4-(benzoilamino)-*N*-(2-hidroxietyl)nicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-fenilisonicotinamida; y
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-(3-nitrofenil)isonicotinamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado y alquilo halogenado; y

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxi-alquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroarilalquilo-, arilo-alquilo y NR^5R^6 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o mas grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo,

ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

5

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} , y $-NR^5R^6$;

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí.

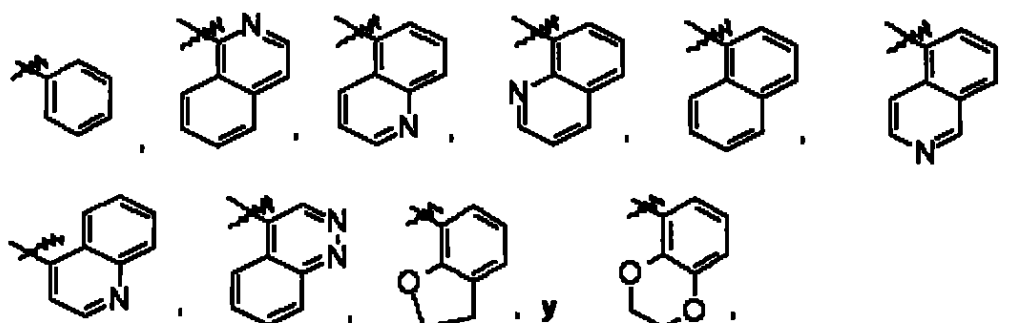
30

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado y alquilo halogenado; y

35

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterocíclico, heteroarilo, heteroarilalquilo-, y $-NR^5R^6$;

10 **R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;**

**R⁴ se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo
15 usado para definir R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y
20 -NR⁵R⁶; y**

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-

alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxialquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₆ y -NR⁵R⁶,

5 en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆,
10 alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usados para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxil.

15

10. Un compuesto seleccionado de:

N-(ciclobutilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
20 N-4-morfolinil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[(tetrahydro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
N-ciclohexil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(3-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
25 N-ciclobutil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-piridincarboxamida;
30 N-(2-hidroxipropil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(2-hidroxibutil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclopentilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-(2-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
N-(2,2-dimetilpropil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
35 N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

- N-(ciclobutilmetil)-3-[[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 5 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[[4-metoxi-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-(ciclohexilmetil)-3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 15 N-(ciclobutiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclopentiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclohexiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metoxi-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- 20 N-(ciclobutilmetil)-3-[(2-metoxibenzoil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-[2-[[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]-3-piridinil]-4-quinolincarboxamida;
- N-[2-[[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]-3-piridinil]-5-isoquinolincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 25 N-(ciclobutilmetil)-3-[[[2,3-dihidro-7-benzofuranil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[(3-metoxi-2-metilbenzoil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-[2-[[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]quinolin-4-carboxamida;
- 30 N-[2-[[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]isoquinolin-5-carboxamida;
- N-[2-[[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]quinolin-5-carboxamida;
- 35 N-(ciclohexilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclobutilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftoilamino)isonicotinamida;

- N-ciclobutil-3-(1-naftoilamino)isonicotinamida;
3-(1-naftoilamino)-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
5 N-(ciclopentilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-ciclohexiletil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-pentilopirazin-2-carboxamida;
N-(3-metilbutil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
10 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-
15 carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
20 N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(3-metilbutil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetraidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-
25 carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[[5-bromo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(ciclohexilmetil)pirazin-2-carboxamida;
30 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetraidrofurano-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetraidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida;
35 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetraidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida;
3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

- 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-
carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
5 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-pentilpiridin-2-carboxamida;
3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
N-(ciclopentilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
10 carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
N-ciclobutil-3-[(5-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
3-(1-naftoilamino)-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;
3-(1-naftoilamino)-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;
15 3-(1-naftoilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
3-(4-metilo-1-naftoilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metil-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-
piridincarboxamida;
20 N-(ciclohexilmetil)-3-[(2,2-dimetilbutanoil)amino]piridin-2-carboxamida;
3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
3-[(4-(acetilamino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
25 3-[(4-[(metilamino)carbonil]amino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-
ilmetil)piridin-2-carboxamida;
Metil (4-[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil)piridin-3-
il)amino]carbonil)-1-naftil)carbamato;
N-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
30 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]piridin-2-
carboxamida;
3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
35 3-[(4-isopropil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
N-(2-hidroxietil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

- 3-[(4-isopropil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
3-[[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
5 N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
2-carboxamida;
N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
2-carboxamida;
N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
10 2-carboxamida;
3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
carboxamida;
15 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-ciclopentil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-butil-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-
piridincarboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
20 naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclopentilmetil)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-hexil-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-
piridincarboxamida;
25 N-[3-(dimetilamino)propil]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
30 carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
carboxamida;
N-pentil-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
carboxamida;
35 N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

- N*-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 5 *N*-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 10 *N*-(2-metoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-(2-etoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 15 *N*-(2-propoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-(3-metoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-(3-etoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 20 *N*-alil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-propil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 25 *N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 30 3-[[[4-(1-pirrolidinilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 35 *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

- 3-[[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 5 3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[(4-bencil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
- 10 carboxamida;
- 3-[[[4-(3-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(2-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 15 N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2-tienilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(3-tienilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(2-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- 20 3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[2-(1-pirrolidinilo)etil]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(4-morfolinil)benzoi]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-[(4-[(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-(1-naftoilamino)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 25 N-[(1-metilpirrolidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1-metilopiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1-acetilpiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- Metil 2-[[[3-(1-naftoilamino)piridin-2-il]carbonil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato;
- 30 N-(ciclopentilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-ciclopentil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-isobutil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclobutilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida;
- 35 N-(ciclopentilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida;
- 3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;

- 3-[[4-(piperidin-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-[(2-hidroxietyl)amino]metil]-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 5 3-[(4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(azetidin-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 10 Metil 4-[[2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftoato;
- N,N-dimetil-N'-(2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil)piridin-3-il)naftalen-1,4-dicarboxamida;
- 15 2-hidroxietyl 4-[[2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftoato;
- 3-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-yodo-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
- 20 N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-piperidin-1-il-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-[(4-azetidin-1-il-1-naftoil)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[etil(metil)amino]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-pirrolidin-1-il-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
- 25 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N'-(2-[(ciclohexilmetil)amino]carbonil)piridin-3-il)-N,N-dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida;
- 30 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 35 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-[[etil(metil)amino]metil]-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

5 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

10 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N'-(2-[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il)-N,N-dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida;

N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;

15 N-(ciclohexilmetil)-3-[[5-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-pentilpiridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-hexilpiridin-2-carboxamida;

20 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]piridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-propilpiridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(2-etilbutil)piridin-2-carboxamida;

N-(ciclohexilmetil)-3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-ilo]carbonil]amino]piridin-2-

25 carboxamida;

N-butil-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridin-2-

30 carboxamida;

N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

N-(3,5-difluorobencil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

N-(4-morfolin-4-ilbencil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

ciclohexilmetil-amida del ácido 6-metoxi-3-[[4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico;

35 ciclohexilmetil-amida del ácido 6-hidroxi-3-[[4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

5 ciclohexilmetil-amida del ácido 6-propoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como un medicamento.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

15 13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia de trastornos funcionales gastrointestinales.

20 14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

25 15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos cardiovasculares.

30 16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de reflujo gastroesofágico.

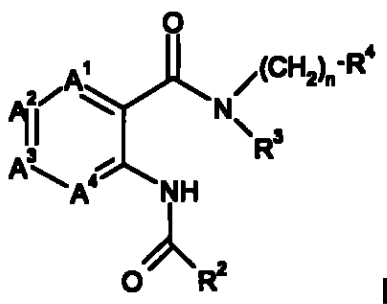
35 17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un método para la terapia de trastornos funcionales gastrointestinales en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de tal terapia, una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

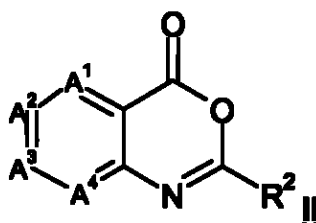
19. Un método para la terapia del síndrome de intestino irritable en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal en necesidad de terapia una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

20. Un método para la terapia del trastorno de reflujo gastroesofágico en un animal de sangre caliente, que comprende el paso de administrar a dicho animal una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10.

21. Un método para preparar un compuesto de fórmula I,



20 que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de fórmula II,

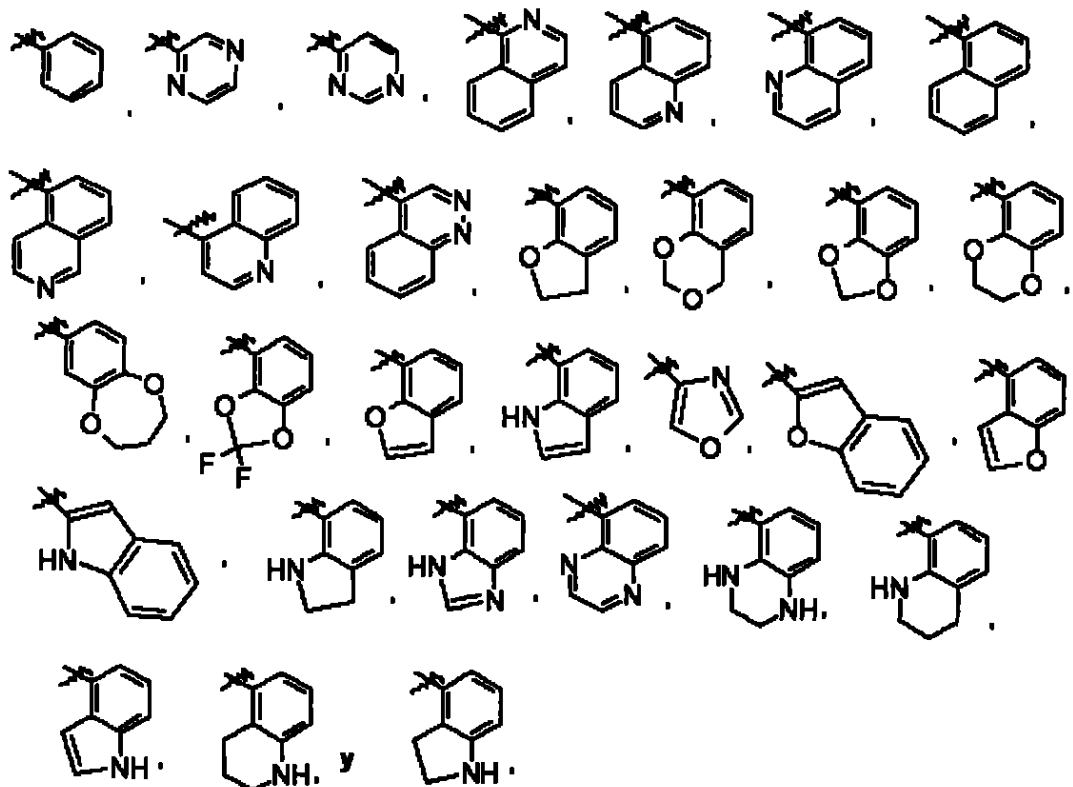


25 con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como DIPEA, un solvente tal como DMF, en donde

uno de A^1 , A^2 , A^3 o A^4 es N y los restantes son cada uno e independientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquenido halogenado y NR^5R^6 ;

5 R^2 se selecciona de



10 en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilocarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, 15 heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

20 R^4 se selecciona de alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino,

amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

5 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil;

30 con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolil o 5-cloropiridinil;

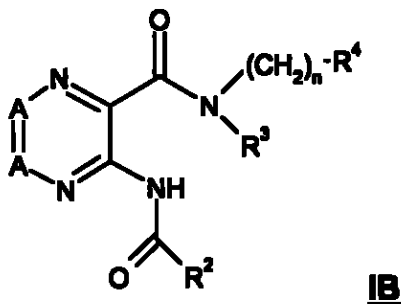
con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo entonces $n=0$ y R^4 no es metilo sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

35

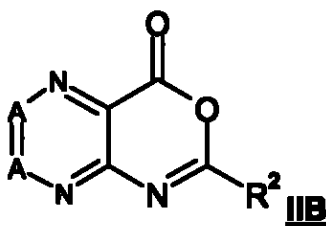
con una condición adicional que dicho compuesto de formula I no es ninguno de

3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridina-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
 5 3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
 4-(benzoilamino)-*N*-(2-hidroxietil)nicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-fenilisonicotinamida;
 10 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-(3-nitrofenil)isonicotinamida;
 2-(benzoilamino)-*N*-[ciano(2-tienil)metil]nicotinamida; y
 2-(benzoilamino)-*N*-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

22. Un método para preparar un compuesto de formula IB,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula IIB,

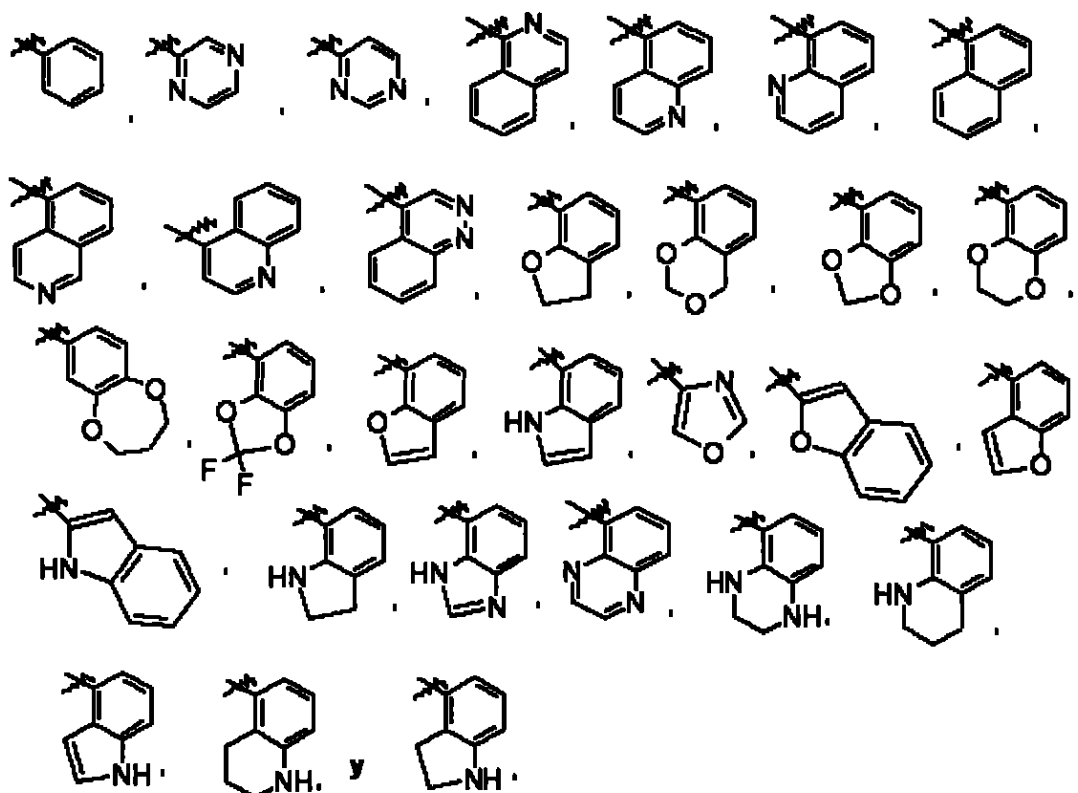


con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como
 DIPEA, un solvente tal como DMF,

en donde:

25 A es cada uno ondependientemente CR^1 ; y
 R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano,
 amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquilenio,
 alquilo halogenado, alquenilo halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



5

en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterociclilo-carbonil, arilocarbonil, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

15

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

20

7

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

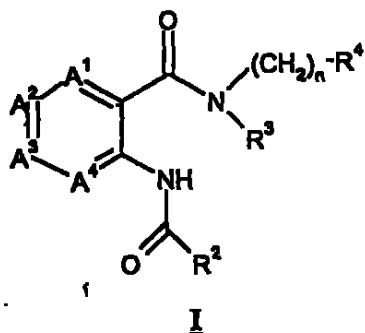
R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo- C_{1-6} alquilo y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxil-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil;

con una condición que dicho compuesto de fórmula IB no es ninguno de 3-[(4-ter-butylbenzoyl)amino]-N-(5-cloro-piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-3-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoyl]amino]-2-pirazincarboxamida y 3-(benzoylamino)-N-(metoxycarbonilmetil)pirazin-2-carboxamida.

What is claimed is:

1. A compound of formula I or a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



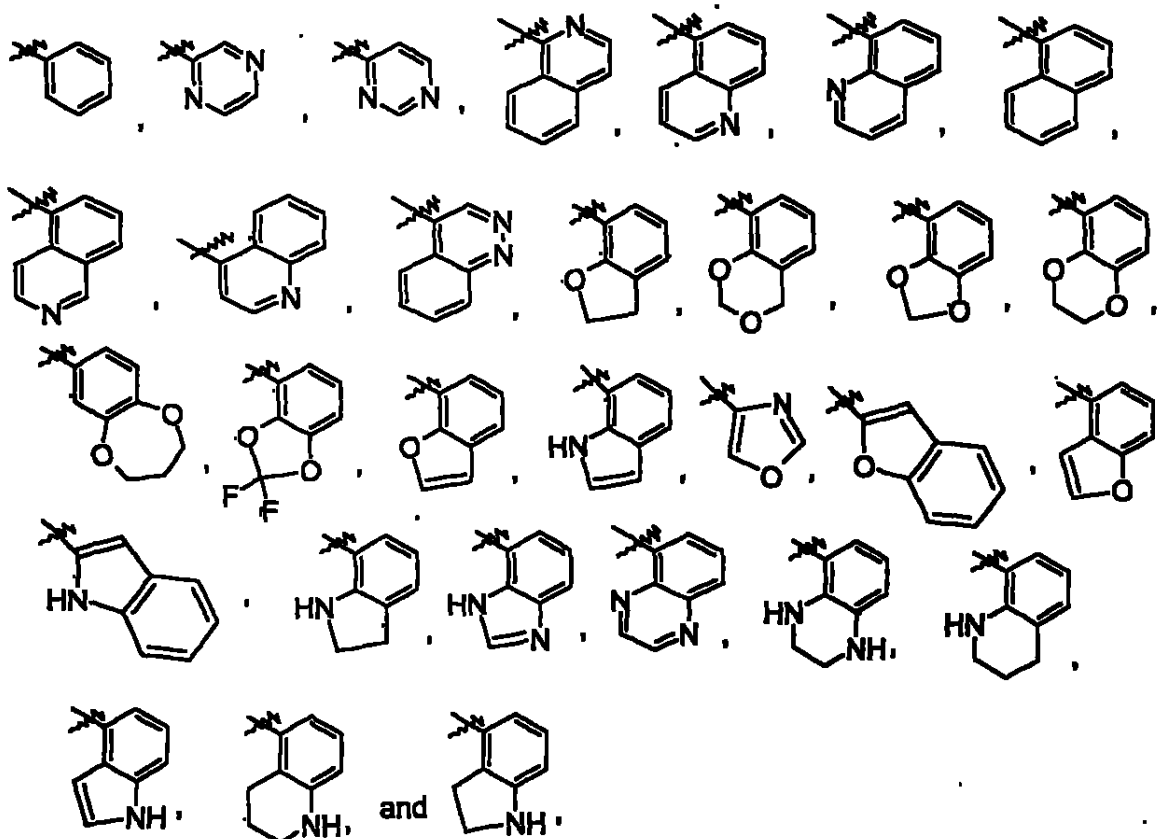
wherein:

one of A¹, A², A³ or A⁴ is N and the remaining are each and independently CR¹;

and

- 10 R¹ is independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, acetylamino, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, alkylene, halogenated alkyl, halogenated alkenyl and NR⁵R⁶;

R² is selected from



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkoxy, hydroxy, hydroxy-alkyl, amino, alkyl-aryl, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkylcarbonyl, alkoxy-alkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, heterocyclyl-carbonyl, arylcarbonyl, heterocyclyl, cycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkylcarbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in
 5 defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl
 15 used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy;

with a proviso that when $n=0$ then R^4 is not thiazolyl or 5-chloropyridinyl;

with a further proviso that when R^2 is phenyl then $n=0$ and R^4 is not unsubstituted methyl, C_3 alkyl or unsubstituted C_4 alkyl; and

20 with a further proviso that said compound of formula I is not any one of

3-(benzoylamino)-*N*-benzylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-pyridin-3-ylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-phenylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-(3-nitrophenyl)pyridine-2-carboxamide;

25 3-(benzoylamino)-*N*-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]pyridine-2-carboxamide;

N-(2-hydroxyethyl)-4-(2-naphthoylamino)nicotinamide;

4-(benzoylamino)-*N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide;

3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-phenylisonicotinamide;

30 3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-(3-nitrophenyl)isonicotinamide;

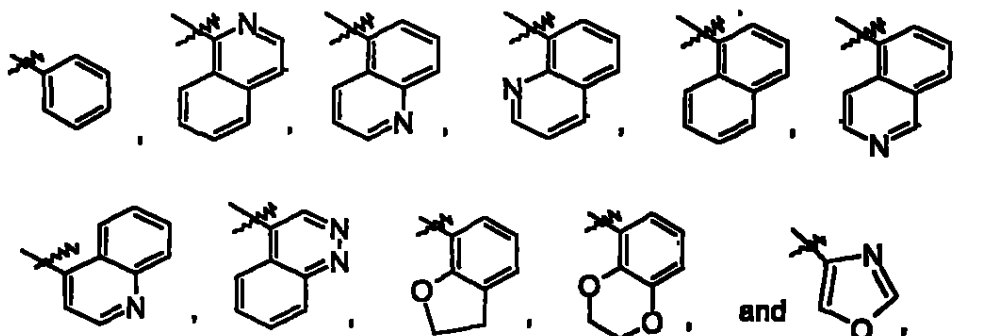
2-(benzoylamino)-*N*-[cyano(2-thienyl)methyl]nicotinamide; and

2-(benzoylamino)-*N*-[cyano(phenyl)methyl]nicotinamide.

2. A compound according to claim 1 wherein

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl; and

R^2 is selected from



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy,

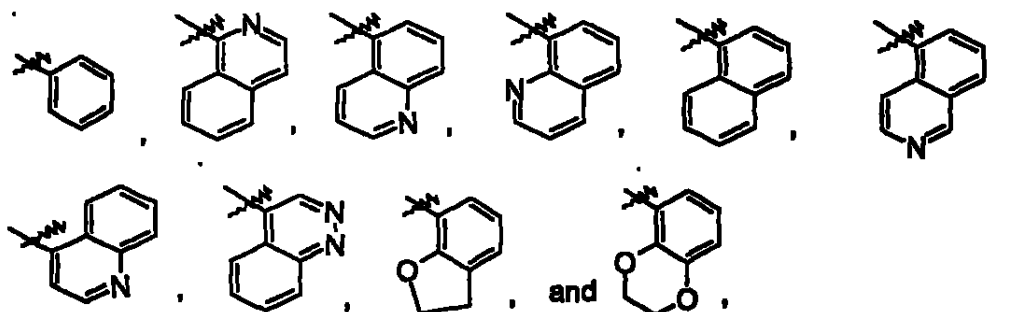
hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-C₁₋₆alkyl and -NR⁵R⁶,

wherein each of R⁵ and R⁶ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl used in defining R⁵ and R⁶ are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl and hydroxy.

3. A compound according to claim 1 or 2 wherein

R¹ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl; and

R² is selected from



wherein said group used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and -NR⁵R⁶;

R³ is selected from hydrogen and alkyl;

R⁴ is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R⁴ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-

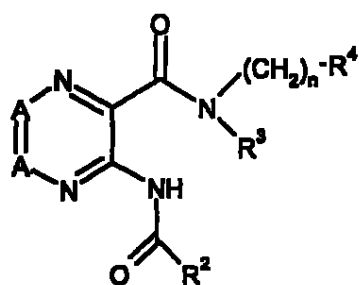
carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy.

4. A compound of formula IB or a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



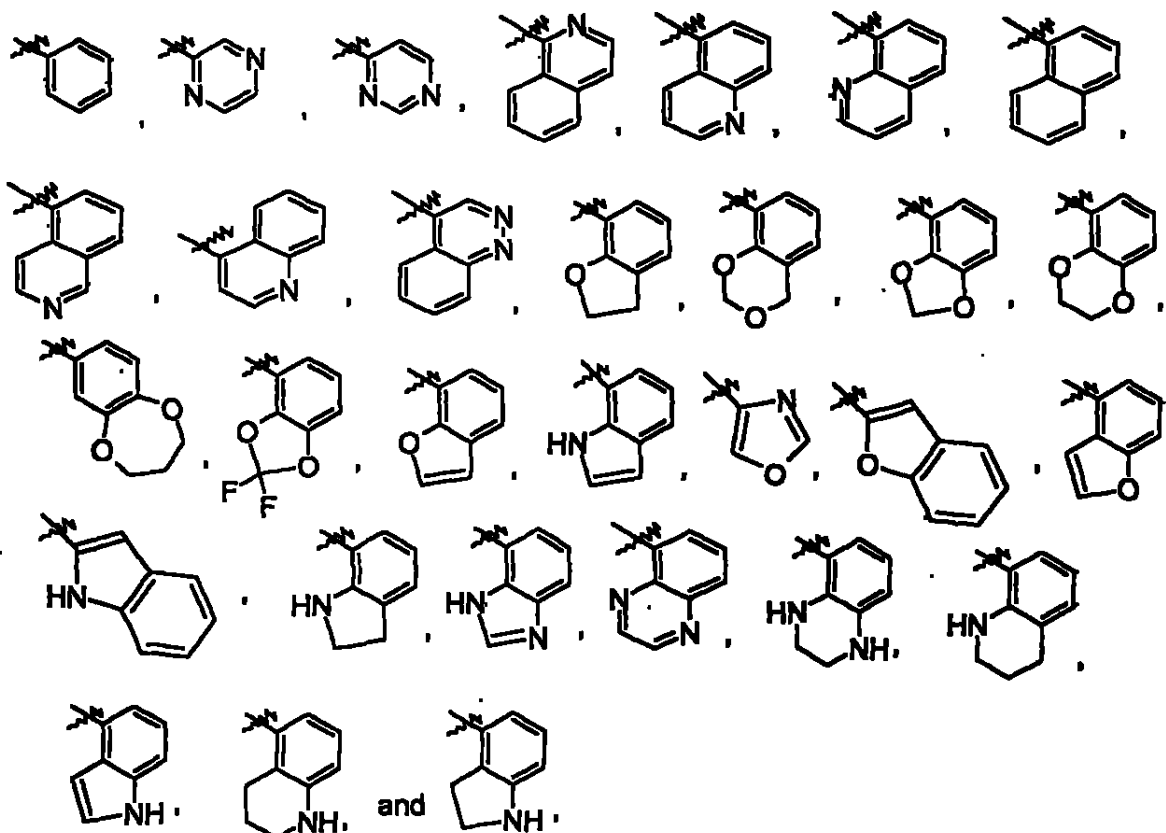
IB

wherein:

A is each and independently CR^1 ; and

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, acetylamino, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, alkylene, halogenated alkyl, halogenated alkenyl and NR^5R^6 ;

R^2 is selected from



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkoxy, hydroxy, hydroxy-alkyl, amino, alkyl-aryl, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkylcarbonyl, alkoxy carbonyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, heterocycl-yl-carbonyl, arylcarbonyl, heterocycl-yl, cycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, aryl, aryl-alkyl and NR^5R^6 ;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocycl-yl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocycl-yl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkylcarbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-

carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in :
defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy;

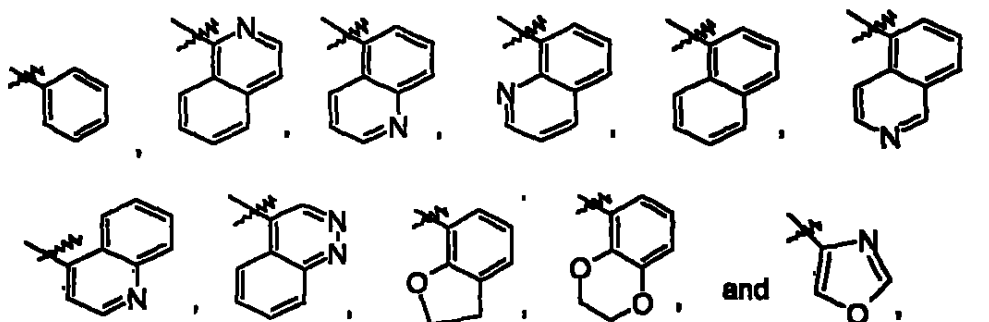
with a proviso that said compound of formula IB is not any one of 3-[(4-tert-butylbenzoyl)amino]-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide; N-[2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl]-3-[[4-(1,1-dimethylethyl)benzoyl]amino]-2-pyrazinecarboxamide and 3-(benzoylamino)-N-(methoxycarbonylmethyl)pyrazine-2-carboxamide.

5. A compound according to claim 4 wherein

A is each and individually CR^1 ;

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl;

R^2 is selected from



wherein said group used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl, aryl-alkyl and -NR⁵R⁶;

R³ is selected from hydrogen and alkyl;

R⁴ is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R⁴ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and -NR⁵R⁶; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclcyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclcyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-4} alkyl and $-NR^5R^6$

wherein each of R⁵ and R⁶ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₁₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆

✱

alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl used in defining R³ and R⁶ are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl and hydroxy.

5

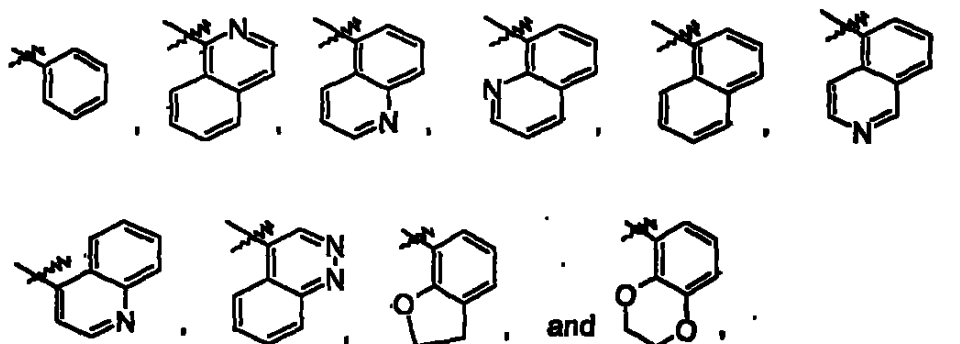
6. A compound according to claim 4 or 5, wherein

A is each and individually CR¹;

R¹ is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl;

10

R² is selected from



wherein said group used in defining R² is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, heteroarylalkyl and -NR⁵R⁶;

15

R³ is selected from hydrogen and alkyl;

R⁴ is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R⁴ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and -NR⁵R⁶; and

20

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

25

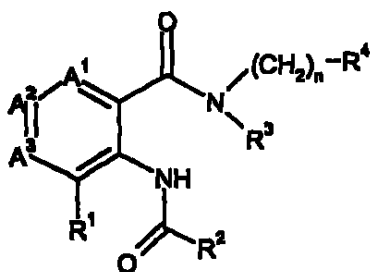
R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered

69

ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy.

7. A compound of formula IA or a pharmaceutically acceptable salt thereof, diastereomers, enantiomers, or mixtures thereof:



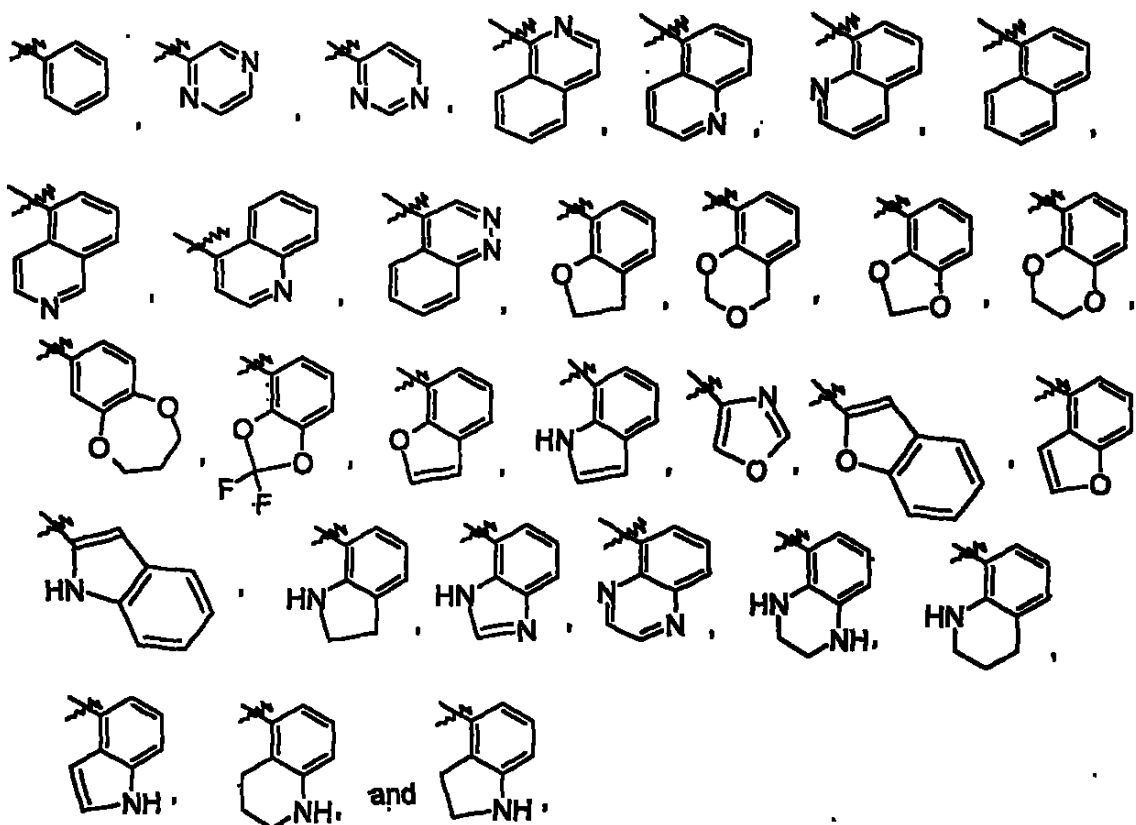
IA

wherein:

one of A^1 , A^2 or A^3 is N and the remaining are each and independently CR^1 ; and R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, acetylamino, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, alkylene, halogenated alkyl, halogenated alkenyl and NR^5R^6 ;

R^2 is selected from

69



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkoxy, hydroxy, hydroxy-alkyl, amino, alkyl-aryl, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkylcarbonyl, alkoxy-
 5 alkoxy-alkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, heterocyclyl-carbonyl, arylcarbonyl, heterocyclyl, cycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, aryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl
 10 and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkylcarbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl,
 15 heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in
5 defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl
15 used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy;

with a proviso that when $n=0$ then R^4 is not thiazolyl or 5-chloropyridinyl;

with a further proviso that when R^2 is phenyl then $n=0$ and R^4 is not unsubstituted methyl, C_3 alkyl or unsubstituted C_4 alkyl; and

20 with a further proviso that said compound of formula IA is not any one of

3-(benzoylamino)-*N*-benzylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-pyridin-3-ylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-phenylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-(3-nitrophenyl)pyridine-2-carboxamide;

25 3-(benzoylamino)-*N*-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]pyridine-2-carboxamide;

N-(2-hydroxyethyl)-4-(2-naphthoylamino)nicotinamide;

4-(benzoylamino)-*N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide;

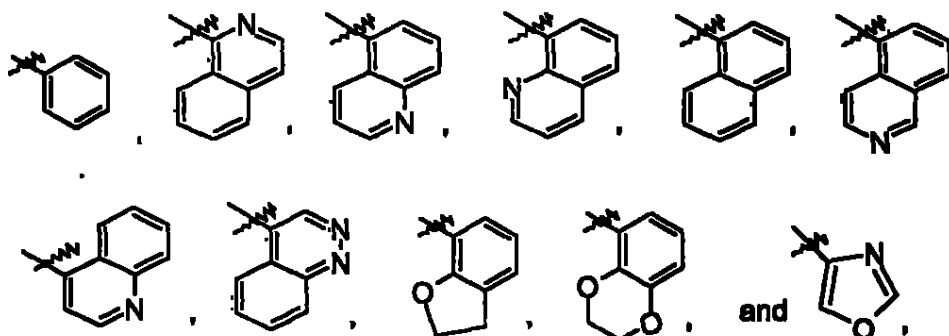
3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-phenylisonicotinamide; and

30 3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-(3-nitrophenyl)isonicotinamide.

8. A compound according to claim 7 wherein

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl; and

R^2 is selected from



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, -heteroarylalkyl-, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

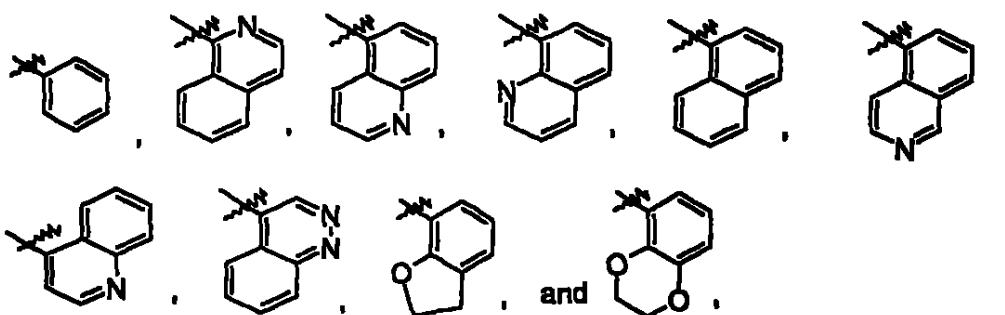
R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy.

9. A compound according to claim 7 or 8 wherein

R^1 is independently selected from hydrogen, fluoro, chloro, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, and halogenated alkyl; and

R^2 is selected from



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, alkyl-alkoxy, hydroxy-alkyl, alkoxy, alkoxyalkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heterocyclyl, heteroaryl, -heteroarylalkyl- and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkyl-carbonyl, cyano, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R³ and R⁴ together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R³ and R⁴ is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-C₁₋₆alkyl and -NR⁵R⁶,

wherein each of R⁵ and R⁶ is independently selected from hydrogen, C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl; wherein said C₁₋₆alkyl, C₂₋₆alkenyl, alkoxyC₁₋₆ alkyl, C₁₋₆ alkylcarbonyl, C₁₋₆ alkoxy carbonyl, hydroxyC₁₋₆ alkyl, alkoxy, C₃₋₆cycloalkyl, C₃₋₆cycloalkyl-C₁₋₆alkyl, C₁₋₆alkylcarbonyl, C₃₋₆heterocyclyl and C₃₋₆heterocyclyl-C₁₋₆alkyl used in defining R⁵ and R⁶ are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, C₁₋₆ alkoxy, C₁₋₆ alkyl and hydroxy.

10. A compound selected from:

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-[2-(4-Morpholinyl)ethyl]-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-4-morpholinyl-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 3-[(1-Naphthalenylcarbonyl)amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;
 N-Cyclohexyl-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-(3-Methylcyclohexyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-Cyclobutyl-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 3-[(1-Naphthalenylcarbonyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-pyridinecarboxamide;
 3-[(1-Naphthalenylcarbonyl)amino]-N-[2-(1-piperidiny)ethyl]-2-pyridinecarboxamide;
 N-(2-Hydroxypropyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
 N-(2-Hydroxybutyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;

- N-(Cyclopentylmethyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
3-[(1-Naphthalenylcarbonyl)amino]-N-(2-piperidinylmethyl)-2-pyridinecarboxamide;
N-(2,2-Dimethylpropyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;
N-(2-Methoxy-1-methylethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;
5 N-[(1-Hydroxycyclohexyl)methyl]-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[4-methyl-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
pyridinecarboxamide;
3-[[4-Methyl-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-
pyridinecarboxamide;
10 3-[(4-Methyl-1-naphthoyl)amino]-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[4-methoxy-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
pyridinecarboxamide;
3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
15 N-(Cyclohexylmethyl)-3-[[4-(dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
pyridinecarboxamide;
3-[[4-(Dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-
yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[4-(dimethylamino)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
20 pyridinecarboxamide;
N-(Cyclobutylloxy)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
N-(Cyclopentylloxy)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
N-(Cyclohexylloxy)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
N-(Cyclohexylloxy)-3-[(4-methoxy-1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-
25 pyridinecarboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(2-methoxybenzoyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
N-[2-[[[(Cyclobutylmethyl)amino]carbonyl]-3-pyridinyl]-4-quinolinecarboxamide;
N-[2-[[[(Cyclobutylmethyl)amino]carbonyl]-3-pyridinyl]-5-isoquinolinecarboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]carbonyl]amino]-2-
30 pyridinecarboxamide;
N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[2,3-dihydro-7-benzofuranyl]carbonyl]amino]-2-
pyridinecarboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(3-methoxy-2-methylbenzoyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;
N-(2-[[[(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl]quinoline-4-
carboxamide;

N-(2-[[[(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl]isoquinoline-5-
5 carboxamide;

N-(2-[[[(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl]quinoline-5-
carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

10 N-(Cyclohexylmethyl)-3-(1-naphthoylamino)isonicotinamide;

N-Cyclobutyl-3-(1-naphthoylamino)isonicotinamide;

3-(1-Naphthoylamino)-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyrazine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyrazine-2-carboxamide;

15 N-(Cyclopentylmethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyrazine-2-carboxamide;

N-(2-Cyclohexylethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyrazine-2-carboxamide;

3-[(4-Methyl-1-naphthoyl)amino]-N-pentylpyrazine-2-carboxamide;

N-(3-Methylbutyl)-3-[(4-methyl-1-naphthoyl)amino]pyrazine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(4-methyl-1-naphthoyl)amino]pyrazine-2-carboxamide;

20 3-[(4-Methyl-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrazine-2-
carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(4-ethyl-1-naphthoyl)amino]pyrazine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-ethyl-1-naphthoyl)amino]pyrazine-2-carboxamide;

3-[(4-Ethyl-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrazine-2-

25 carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]pyrazine-
2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]pyrazine-
2-carboxamide;

30 N-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthoyl]amino]pyrazine-2-carboxamide;

77

N-(3-Methylbutyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]pyrazine-2-carboxamide;

3-[[4-(Methoxymethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

5 N-(Cyclobutylmethyl)-3-[[4-(methoxymethyl)-1-naphthoyl]amino]pyrazine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-methoxy-1-naphthoyl)amino]pyrazine-2-carboxamide;

3-[[5-Bromo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(cyclohexylmethyl)pyrazine-2-carboxamide;

10 3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydrofuran-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-(1,4-Dioxan-2-ylmethyl)-3-[(4-methoxy-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]pyridine-2-

15 carboxamide;

3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-[(2R)-piperidin-2-ylmethyl]pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Methoxy-1-naphthoyl)amino]-N-(morpholin-3-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-[(1-Hydroxycyclohexyl)methyl]-3-[(4-methoxy-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-

20 carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-ethoxy-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Ethoxy-1-naphthoyl)amino]-N-pentylpyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Ethoxy-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

25 N-(Cyclopentylmethyl)-3-[(4-ethoxy-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Ethoxy-1-naphthoyl)amino]-N-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-[(4-ethoxy-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

N-Cyclobutyl-3-[(5-methyl-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

30 3-(1-Naphthoylamino)-N-[(2R)-piperidin-2-ylmethyl]pyridine-2-carboxamide;

3-(1-Naphthoylamino)-N-[(2S)-piperidin-2-ylmethyl]pyridine-2-carboxamide;

3-(1-Naphthoylamino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

77

78

- 3-(4-Methyl-1-naphthoylamino)-N-(pyridin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
3-[(4-Amino-1-naphthoyl)amino]-N-(cyclohexylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-methyl-1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-
pyridinecarboxamide;
5 N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(2,2-dimethylbutanoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;
3-[(4-Amino-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
3-[[4-(Acetylamino)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
10 3-[(4-[[[(Methylamino)carbonyl]amino]-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-
ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
Methyl 4-[[[(2-[[[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-
yl)amino]carbonyl]-1-naphthyl)carbamate;
N-(Cyclohexyloxy)-3-[(4-methyl-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;
15 3-[(4-Methyl-1-naphthoyl)amino]-N-[(1-methylpiperidin-2-yl)methyl]pyridine-2-
carboxamide;
3-[(4-Ethyl-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
3-[(4-Ethyl-1-naphthoyl)amino]-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
20 3-[(4-Isopropyl-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
N-(2-Hydroxyethyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;
3-[(4-Isopropyl-1-naphthoyl)amino]-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;
3-[[4-(Methoxymethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-
25 carboxamide;
3-[[4-(Ethoxymethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-
carboxamide;
N-(piperidin-2-ylmethyl)-3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthoyl]amino]pyridine-2-carboxamide;
30 N-(Piperidin-2-ylmethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]
pyridine-2-carboxamide;

78

N-(Piperidin-2-ylmethyl)-3-{{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}
pyridine-2-carboxamide;

3-[[4-Methyl-1-naphthoyl]amino]-N-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]pyridine-2-
carboxamide;

5 3-{{[4-(Methoxymethyl)-1-naphthoyl]amino}-N-[2-(tetrahydro-2H-pyran-4-
yl)ethyl]pyridine-2-carboxamide;

3-[[4-Methyl-1-naphthoyl]amino]-N-(morpholin-3-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-cyclopentyl-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-butyl-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
10 pyridinecarboxamide;

N-(cyclopropylmethyl)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-(cyclopentylmethyl)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

15 N-hexyl-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-
pyridinecarboxamide;

N-[3-(dimethylamino)propyl]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-[2-(4-morpholinyl)ethyl]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
20 naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-{{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino} pyridine-
2-carboxamide;

N-(cyclohexylmethyl)-3-{{[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-
carboxamide;

25 N-Pentyl-3-{{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-
carboxamide;

N-[2-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)ethyl]-3-{{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-[2-(1H-Pyrrol-1-yl)ethyl]-3-{{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
30 naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-[3-(1H-Imidazol-1-yl)propyl]-3-{{[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-
naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-[3-(1H-Pyrazol-1-yl)propyl]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-[2-(1H-Imidazol-1-yl)ethyl]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

5 N-[2-(1H-1,2,4-Triazol-1-yl)ethyl]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(2-Methoxyethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

10 N-(2-Ethoxyethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(2-Propoxyethyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(3-Methoxypropyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

15 N-(3-Ethoxypropyl)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-Allyl-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

N-Propyl-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

20 N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(4H-1,2,4-triazol-4-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

25 N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

3-[[[4-(1-pyrrolidinylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

3-[[[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

30 N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(2H-tetrazol-2-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-(Tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

3-[[[4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-pyridinecarboxamide;

5 3-[[[4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)-2-pyridinecarboxamide;

3-[[[4-(methoxymethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

10 3-[[[4-(methoxymethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

3-[(4-benzyl-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-[[[4-(3-furanylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

15 3-[[[4-(2-furanylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-2-pyridinecarboxamide;

N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(2-thienylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

20 N-[(tetrahydro-2H-pyran-4-yl)methyl]-3-[[[4-(3-thienylmethyl)-1-naphthalenyl]carbonyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

N-(2-methylcyclohexyl)-3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-2-pyridinecarboxamide;

3-[(1-naphthalenylcarbonyl)amino]-N-[2-(1-pyrrolidinyl)ethyl]-2-pyridinecarboxamide;

N-(cyclobutylmethyl)-3-[[2-(4-morpholinyl)benzoyl]amino]-2-pyridinecarboxamide;

25 N-(Tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)-3-({4-[(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]pyridin-3-yl)oxy]methyl}-1-naphthoyl)amino)pyridine-2-carboxamide;

3-(1-Naphthoylamino)-N-(pyrrolidin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-[(1-Methylpyrrolidin-2-yl)methyl]-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

N-[(1-Methylpiperidin-2-yl)methyl]-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

N-[(1-Acetylpiperidin-2-yl)methyl]-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

30 Methyl 2-[[{3-(1-naphthoylamino)pyridin-2-yl}carbonyl]amino]methyl]piperidine-1-carboxylate;

N-(Cyclopentylmethyl)-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

N-Cyclopentyl-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

N-(Cyclopropylmethyl)-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

N-Isobutyl-4-(1-naphthoylamino)nicotinamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-4-[(4-methyl-1-naphthoyl)amino]nicotinamide;

5 N-(Cyclopentylmethyl)-4-[(4-methyl-1-naphthoyl)amino]nicotinamide;

3-[[4-(Hydroxymethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-[[4-(Piperidin-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

10 3-[[4-[(2-Hydroxyethyl)amino]methyl]-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-[(Dimethylamino)methyl]-1-naphthoyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-[[4-(1H-Imidazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

15 3-[[4-(Azetidin-1-ylmethyl)-1-naphthoyl]amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

Methyl 4-[[2-[[[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl]amino]carbonyl]-1-naphthoate;

20 N,N-Dimethyl-N'-(2-[[[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl)naphthalene-1,4-dicarboxamide;

2-Hydroxyethyl 4-[[2-[[[(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)amino]carbonyl]pyridin-3-yl]amino]carbonyl]-1-naphthoate;

25 3-[(1-Benzofuran-2-ylcarbonyl)amino]-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-iodo-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-piperidin-1-yl-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

3-[(4-Azetidin-1-yl-1-naphthoyl)amino]-N-(cyclohexylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

30 N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-[ethyl(methyl)amino]-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-[(4-pyrrolidin-1-yl-1-naphthoyl)amino]pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-{{4-(4-isopropylpiperazin-1-yl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-({4-[3-(diethylamino)pyrrolidin-1-yl]-1-naphthoyl}amino)pyridine-2-carboxamide;

5 N-(2-[[{(Cyclohexylmethyl)amino]carbonyl}pyridin-3-yl]-N,N-dimethylnaphthalene-1,4-dicarboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-{{4-(methoxymethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

10 N-(Cyclohexylmethyl)-3-({4-[(dimethylamino)methyl]-1-naphthoyl}amino)pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(1H-pyrrol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

15 N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(1H-pyrazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-{{ethyl(methyl)amino}methyl}-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

20 N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(1H-imidazol-1-ylmethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-({4-[(dimethylamino)methyl]-1-naphthoyl}amino)pyridine-2-carboxamide;

N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(methoxymethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

25 N-(Cyclobutylmethyl)-3-{{4-(ethoxymethyl)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;
N-(2-[[{(Cyclobutylmethyl)amino]carbonyl}pyridin-3-yl]-N,N-dimethylnaphthalene-1,4-dicarboxamide;

N-(Cyclohexylmethyl)-3-{{4-(dimethylamino)-1-naphthoyl}amino}pyrazine-2-carboxamide;

30 N-(Cyclohexylmethyl)-3-{{5-(dimethylamino)-1-naphthoyl}amino}pyridine-2-carboxamide;

84

3-{{[4-(Dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-(piperidin-2-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-pentylpyridine-2-carboxamide;

3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-hexylpyridine-2-carboxamide;

5 3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-[3-(dimethylamino)propyl]pyridine-2-carboxamide;

3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-propylpyridine-2-carboxamide;

3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-(2-ethylbutyl)pyridine-2-carboxamide;

N-(cyclohexylmethyl)-3-{{[(5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]amino}pyridine-2-

10 carboxamide;

N-butyl-3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}pyridine-2-carboxamide;

3-{{[(5-phenyl-1,3-oxazol-4-yl)carbonyl]amino}-N-(tetrahydro-2H-pyran-4-ylmethyl)pyridine-2-carboxamide;

3-{{[4-(dimethylamino)-1-naphthoyl]amino}-N-[3-(1H-imidazol-1-yl)propyl]pyridine-2-

15 carboxamide;

N-(4,4-difluorocyclohexyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

N-(3,5-difluorobenzyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

N-(4-morpholin-4-ylbenzyl)-3-(1-naphthoylamino)pyridine-2-carboxamide;

6-Methoxy-3-{{[4-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-naphthalene-1-carbonyl]-amino}-pyridine-2-

20 carboxylic acid cyclohexylmethyl-amide;

6-Hydroxy-3-{{[4-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-naphthalene-1-carbonyl]-amino}-pyridine-2-carboxylic acid cyclohexylmethyl-amide;

6-Methoxy-3-{{[4-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-naphthalene-1-carbonyl]-amino}-pyridine-2-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide;

25 6-Hydroxy-3-{{[4-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-naphthalene-1-carbonyl]-amino}-pyridine-2-carboxylic acid (tetrahydro-pyran-4-ylmethyl)-amide;

6-Propoxy-3-{{[4-[1,2,3]triazol-1-ylmethyl-naphthalene-1-carbonyl]-amino}-pyridine-2-carboxylic acid cyclohexylmethyl-amide;

and pharmaceutically acceptable salts thereof.

30

11. A compound according to any one of claims 1-10 for use as a medicament.

84

12. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the therapy of pain.

13. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the therapy of functional gastrointestinal disorders.

14. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment of irritable bowel syndrome.

15. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment of anxiety, cancer, multiple sclerosis, Parkinson's disease, Huntington's chorea, Alzheimer's disease, and cardiovascular disorders.

16. The use of a compound according to any one of claims 1-10 in the manufacture of a medicament for the treatment of gastroesophageal reflux disorder.

17. A pharmaceutical composition comprising a compound according to any one of claims 1-10 and a pharmaceutically acceptable carrier.

18. A method for the therapy of functional gastrointestinal disorders in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-10.

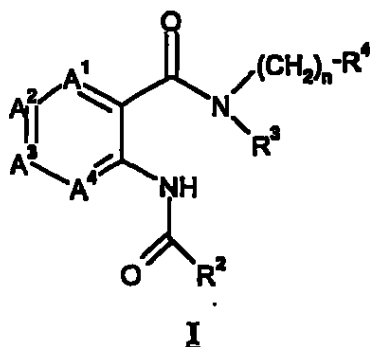
19. A method for the therapy of irritable bowel syndrome in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-10.

20. A method for the therapy of gastroesophageal reflux disorder in a warm-blooded animal, comprising the step of administering to said animal in need of such therapy a therapeutically effective amount of a compound according to any one of claims 1-10.

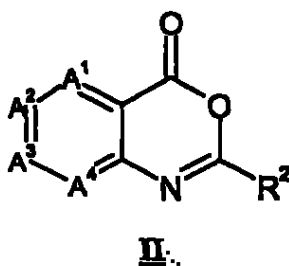
21. A method for preparing a compound of formula I,

86

246



comprising the step of reacting a compound of formula II,



with a compound of $R^3(CH_2)_nR^4NH$, in the presence of a base, such as an DIPEA, a solvent such as DMF,

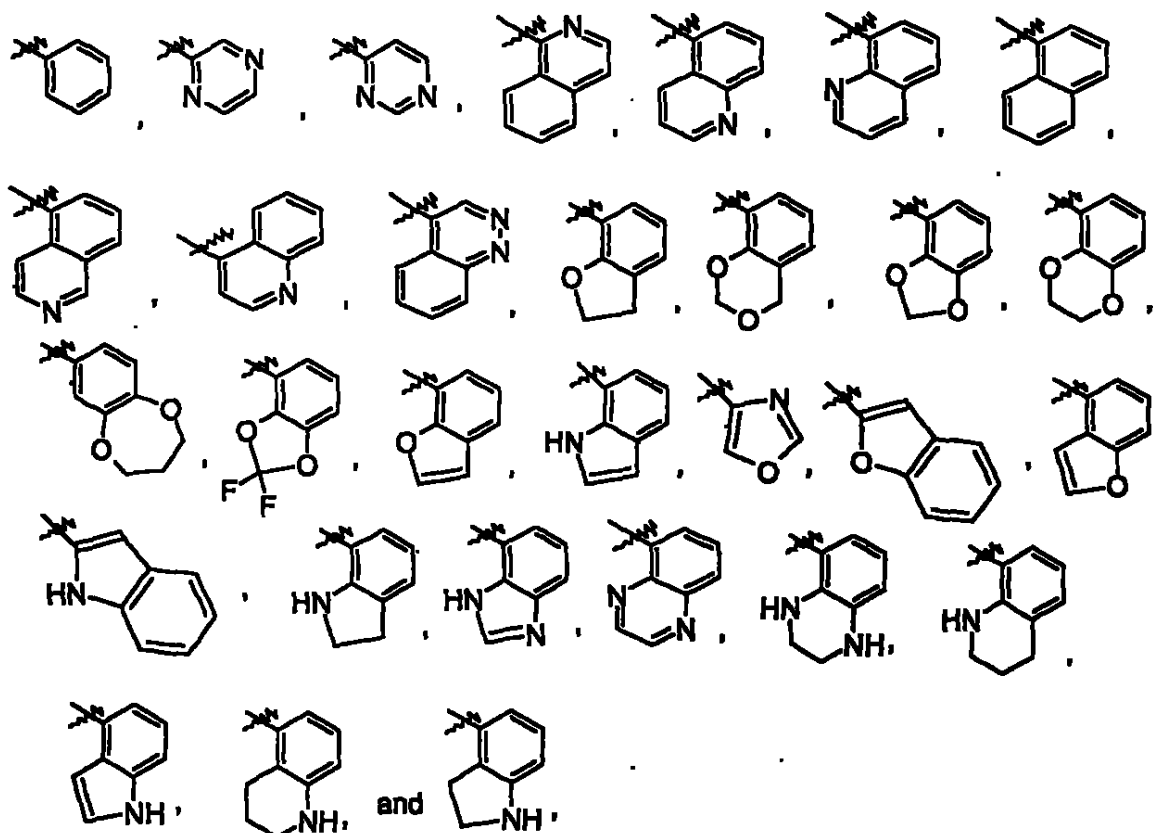
wherein

- 10 one of A^1 , A^2 , A^3 or A^4 is N and the remaining are each and independently CR^1 ;
and

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, acetylamino, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, alkylene, halogenated alkyl, halogenated alkenyl and NR^5R^6 ;

- 15 R^2 is selected from

86



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkoxy, hydroxy, hydroxy-alkyl, amino, alkyl-aryl, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkylcarbonyl, alkoxy-alkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, heterocyclyl-carbonyl, arylcarbonyl, heterocyclyl, cycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, aryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkylcarbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy;

with a proviso that when $n=0$ then R^4 is not thiazolyl or 5-chloropyridinyl;

with a further proviso that when R^2 is phenyl then $n=0$ and R^4 is not unsubstituted methyl, C_3 alkyl or unsubstituted C_4 alkyl; and

with a further proviso that said compound of formula I is not any one of

3-(benzoylamino)-*N*-benzylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-pyridin-3-ylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-phenylpyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-(3-nitrophenyl)pyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-(4-methoxyphenyl)pyridine-2-carboxamide;

3-(benzoylamino)-*N*-[4-(dimethylamino)phenyl]pyridine-2-carboxamide;

N-(2-hydroxyethyl)-4-(2-naphthoylamino)nicotinamide;

4-(benzoylamino)-*N*-(2-hydroxyethyl)nicotinamide;

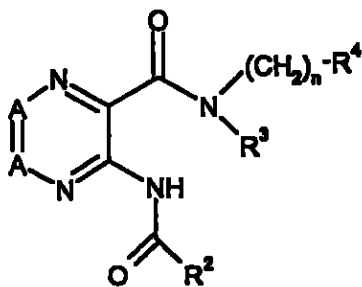
3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-phenylisonicotinamide;

3-(benzoylamino)-2,6-dimethyl-*N*-(3-nitrophenyl)isonicotinamide;

2-(benzoylamino)-*N*-[cyano(2-thienyl)methyl]nicotinamide; and

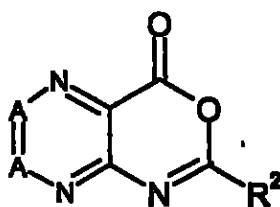
2-(benzoylamino)-*N*-[cyano(phenyl)methyl]nicotinamide.

22. A method for preparing a compound of formula IB,



IB

comprising the step of reacting a compound of formula IIB,



IIB

with a compound of $R^3(CH_2)_nR^4NH$, in the presence of a base, such as an DIPEA, a

solvent such as DMF,

wherein:

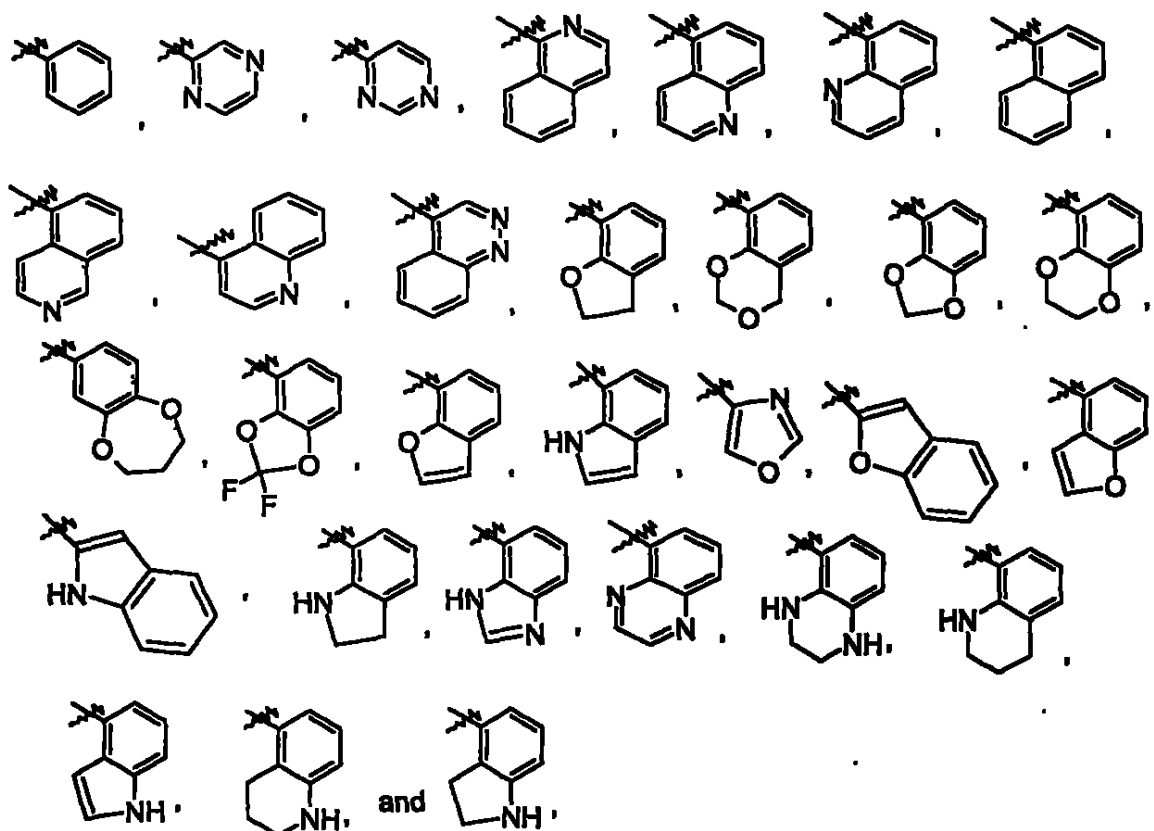
A is each and independently CR^1 ; and

R^1 is independently selected from hydrogen, halogen, cyano, amino, acetylamino, hydroxyl, alkoxy, alkyl, halogenated alkoxy, alkylene, halogenated alkyl, halogenated alkenyl and NR^5R^6 ;

R^2 is selected from

90

250



wherein said group used in defining R^2 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, halogenated alkoxy, cyano, nitro, alkoxy, hydroxy, hydroxy-alkyl, amino, alkyl-aryl, alkoxy, alkoxy-alkyl, alkylcarbonyl, alkoxy-
 5 alkoxy-alkyl, alkylamino, amino-alkyl, alkyl-amino-carbonyl, heteroaryl-carbonyl, heterocyclyl-carbonyl, arylcarbonyl, heterocyclyl, cycloalkyl, heteroaryl, heteroarylalkyl-, aryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$;

R^3 is selected from hydrogen and alkyl;

R^4 is selected from alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl
 10 and heterocyclyl; wherein said alkyl, alkenyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, alkoxy, aryl, heteroaryl and heterocyclyl used in defining R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, alkylcarbonyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl,
 15 heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl-alkyl and $-NR^5R^6$; and

n is selected from 0, 1, 2, 3, 4 and 5; or

90

R^3 and R^4 together with the nitrogen atom to which they are attached may form a group selected from heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms; wherein said heterocyclyl which is optionally fused with a five or six membered ring containing one or more heteroatoms used in defining R^3 and R^4 is optionally substituted by one or more groups selected from halogen, halogenated alkyl, alkyl, cyano, nitro, amino, amino-alkyl, alkoxy, halogenated alkoxy, hydroxy, alkoxy-alkyl, alkoxy-aryl, alkoxy-carbonyl, heterocyclic moiety, aryl, aryl-alkyl, heterocyclic-alkyl, hydroxy-alkyl, heteroaryl, alkyl-heteroaryl, aryl- C_{1-6} alkyl and $-NR^5R^6$,

wherein each of R^5 and R^6 is independently selected from hydrogen, C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl; wherein said C_{1-6} alkyl, C_{2-6} alkenyl, alkoxy C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{1-6} alkoxy carbonyl, hydroxy C_{1-6} alkyl, alkoxy, C_{3-6} cycloalkyl, C_{3-6} cycloalkyl- C_{1-6} alkyl, C_{1-6} alkylcarbonyl, C_{3-6} heterocyclyl and C_{3-6} heterocyclyl- C_{1-6} alkyl used in defining R^5 and R^6 are optionally substituted by one or more groups selected from halogen, cyano, nitro, C_{1-6} alkoxy, C_{1-6} alkyl and hydroxy;

with a proviso that said compound of formula IB is not any one of 3-[(4-tert-butylbenzoyl)amino]-N-(5-chloro-pyridin-2-yl)pyrazine-2-carboxamide; N-[2-(1H-imidazol-2-yl)ethyl]-3-[[4-(1,1-dimethylethyl)benzoyl]amino]-2-pyrazinecarboxamide and 3-(benzoylamino)-N-(methoxycarbonylmethyl)pyrazine-2-carboxamide.

 91

92

TRATADO DE COOPERACIÓN DE PATENTES
PCT
REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE PATENTABILIDAD
(Capítulo II del Tratado de Cooperación de Patentes)

(PCT Artículo 36 y Regla 70)

Registro de referencia del solicitante o agente 101434-1 WO	PARA FUTURAS ACCIONES Ver Forma PCT/IPEA/416																	
Solicitud internacional No. PCT/SE2005/000753	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 20-05-2005	Fecha de prioridad (día/mes/año) 25-05-2004																
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC Ver Casilla Suplementaria																		
Solicitante AstraZeneca AB y col																		
1. Este reporte es el reporte de examen preliminar internacional, establecido por esta Autoridad Examinadora Preliminar Internacional bajo el Artículo 35 y transmitido al solicitante de conformidad con el Artículo 36. 2. Este REPORTE consta de un total de <u>5</u> hojas, incluyendo esta carátula. 3. Este reporte también es acompañado por ANEXOS, que comprenden: a. ☐ (enviado al solicitante y a la Oficina Internacional) un total de _____ hojas, como sigue: ☐ hojas de la descripción, reivindicaciones y/o dibujos los cuales han sido modificados y son la base de este reporte y/o hojas que contienen rectificaciones autorizadas por esta Autoridad (ver Regla 70.16 y Sección 607 de las Instrucciones Administrativas). ☐ hojas que reemplazan hojas anteriores, pero las cuales esta Autoridad considera que contienen una modificación que va más allá de la revelación en la solicitud internacional como se presentó, como se indicó en el ítem 4 de la Casilla No. I y la Casilla Suplementaria. b. ☐ (enviado únicamente a la Oficina Internacional) un total de (indicar tipo y número de medio(s) electrónico(s)) _____, que contienen un listado de secuencias y/o tablas con ello, únicamente en una forma legible en computador, como se indicó en la Casilla Suplementaria Relacionada con el Listado de Secuencias (ver Sección 802 de las Instrucciones Administrativas).																		
4. Este reporte contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems: <table><tr><td>☒ Casilla No. I</td><td>Bases del reporte</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. II</td><td>Prioridad</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. III</td><td>No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. IV</td><td>Falta de unidad de invención</td></tr><tr><td>☒ Casilla No. V</td><td>Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VI</td><td>Ciertos documentos citados</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VII</td><td>Ciertos defectos en la solicitud internacional</td></tr><tr><td>☐ Casilla No. VIII</td><td>Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional</td></tr></table>			☒ Casilla No. I	Bases del reporte	☐ Casilla No. II	Prioridad	☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial	☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención	☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación	☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados	☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional	☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional
☒ Casilla No. I	Bases del reporte																	
☐ Casilla No. II	Prioridad																	
☒ Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial																	
☐ Casilla No. IV	Falta de unidad de invención																	
☒ Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con el Artículo 35(2) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación																	
☐ Casilla No. VI	Ciertos documentos citados																	
☐ Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional																	
☐ Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional																	
Fecha de presentación de la demanda 21-02-2006	Fecha de terminación de este reporte 21-08-2006																	
Nombre y dirección de correo de la IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Funcionario autorizado Solveig Gustavsson/EÖ Teléfono No. +46 8 782 25 00																	

Casilla No. I Bases del reporte

1. Respecto al idioma, este reporte se basó en:

- ☒ la solicitud internacional en el idioma en el cual fue presentada
- ☐ una traducción de la solicitud internacional en _____, el cual es el idioma de una traducción suministrada para los propósitos de:
- ☐ búsqueda internacional (Reglas 12.3(a) y 23.1 (b))
- ☐ publicación de la solicitud internacional (Regla 12.4(a))
- ☐ examen preliminar internacional (Reglas 55.2(a) y/o 55.3(a))

2. Respecto a los elementos de la solicitud internacional, este reporte se basó en (hojas reemplazadas que han sido suministradas a la Oficina receptora en respuesta a una invitación según Artículo 14, son referidas en este reporte como "originalmente presentadas" y no son anexadas a este reporte):

- ☒ la solicitud internacional según se presentó/suministro originalmente
- ☐ la descripción:
- páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- ☐ las reivindicaciones:
- páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ las modificaciones (todas con afirmación)según Artículo 19
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- ☐ los dibujos:
- páginas _____ como se presentó/suministro originalmente
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- páginas * _____ recibida por esta Autoridad en _____
- ☐ listado de secuencia y/o alguna tabla(s)-ver Casilla Suplementaria en relación al Listado de Secuencia

3. ☐ Las modificaciones resultaron en la cancelación de:

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ listado de secuencia (especificar) _____
- ☐ cualquier tabla(s) relacionadas con la serie de listados (especificar) _____

4. ☐ Este reporte ha sido establecido como si (alguno de) los anexos corregidos a este reporte y numerado antes no ha sido hecho, desde que ellos han sido considerados a través de la presentación original, como esta indicado en la Casilla Suplementaria (Regla 70.2(c)).

- ☐ la descripción, páginas _____
- ☐ las reivindicaciones, Nos. _____
- ☐ los dibujos, hojas/figuras _____
- ☐ secuencia que enumera (especificar): _____
- ☐ alguna tabla(s) relatada al listado de secuencia (especificar): _____

* Si el Item 4 aplica, algunas o todas aquellas hojas pueden ser marcadas "reemplazadas".

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las cuestiones de si la invención reivindicada parece ser novedosa, involucrar nivel inventivo (ser no obvia) o ser industrialmente aplicable no han sido examinadas respecto a:

☐ toda la solicitud internacional

☒ las reivindicaciones Nos. 18-20

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. _____ se relacionan con la siguiente materia objeto las cuales no requieren examen preliminar internacional (*especificar*):

Ver Regla 67.1.(iv) del PCT.: Métodos para tratamiento del cuerpo humano o animal por cirugía o terapia, así como métodos de diagnóstico.

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. _____ son tan imprecisas que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

☐ las reivindicaciones o dichas reivindicaciones Nos. _____ están sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no pudo formarse una opinión significativa (*especificar*):

☐ no se ha establecido un reporte de búsqueda internacional para dichas reivindicaciones Nos. _____

☐ una opinión significativa no puede formularse sin el listado de secuencias; el solicitante, dentro del tiempo límite establecido, no:

☐ suministró un listado de secuencias en papel, cumpliendo con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y tal listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico, cumpliendo con el estándar provisto para ello en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estaba disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ canceló la tarifa requerida por suministro tardía para el suministro del listado de secuencias en respuesta a una invitación bajo las Reglas 13ter.1(a) o (b) y 13ter.2.

☐ una opinión significativa no puede formularse sin las tablas relacionadas con los listados de secuencia; el solicitante, dentro del tiempo límite establecido, no suministró dichas tablas en formato electrónico cumpliendo con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas, y dichas tablas no estaban disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de manera y forma aceptable para ello.

☐ Las tablas relacionadas con el listado de secuencias de nucleótidos y/o aminoácidos, si están solo en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos provistos para ello en el Anexo C-bis de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver Casilla Suplementaria para detalles adicionales.

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

95

Casilla No. V Afirmación razonada bajo el Artículo 35(2) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citas y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones <u>4-6, 10-17, 22</u>	SI
	Reivindicaciones <u>1-3, 7-9, 21</u>	NO
Nivel Inventivo (IS)	Reivindicaciones <u>4-6, 10-17, 22</u>	SI
	Reivindicaciones <u>1-3, 7-9, 21</u>	NO
Aplicabilidad Industrial (IA)	Reivindicaciones <u>1-17, 21-22</u>	SI
	Reivindicaciones _____	NO

2. Citaciones y explicaciones (Regla 70.7)

Documentos citados:

D1) WO 02070483 A1; (páginas 187-190, compuestos D1-D6, D9, E1-E4, F1-F6 y G1)

D2) EP 0054132 A1; (página 18, ejemplo D b)

D3) STN International, File CAPLUS, AN 1968: 29670, (RN 16952-44-6)

D4) WO 2004029026 A1

Un número de compuestos de acuerdo con las reivindicaciones 1-3 y 7-9 son conocidos a partir de los documentos D1-D3 (ver notas arriba).

Por lo tanto, la invención definida en las reivindicaciones 1-3 y 7-9 no es nueva y por lo tanto carece de novedad y nivel inventivo.

La preparación de acuerdo con la reivindicación 21 es un proceso común y conocido para la preparación de amidas, ver D1 página 30. Dado que algunos de los compuestos preparados (Fórmula I) son conocidos a partir de D1-D3 (ver arriba), la reivindicación 21 carece de novedad y nivel inventivo.

Los compuestos de la invención reclamada que son conocidos a partir de los documentos citados D1-D3 tiene todos un uso diferente al de los compuestos reclamados.

En consecuencia, para aquellos compuestos que son nuevos, la invención reclamada no es obvia para una persona versada en la materia.

En consecuencia, la invención de las reivindicaciones 4-6, 10-17 y 22 es nueva, se considera que involucra nivel inventivo y es industrialmente aplicable.

El citado documento D4 representa el estado general de la técnica.

95

**REPORTE PRELIMINAR INTERNACIONAL SOBRE
PATENTABILIDAD**

Solicitud Internacional No.
PCT/SE2005/000753

96

Casilla Suplementaria

En caso de que el espacio en cualquiera de las casillas precedentes no sea suficiente
Continuación de: Portada

Clasificación Internacional de Patentes (IPC)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

96

CODE	DATE	NTD
ANKOM 09 OCT 2006 GIPS DATA ENTERED FINAL CHECK		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY (Chapter II of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 101434-1 WO	FOR FURTHER ACTION See Form PCT/IPEA/416	
International application No. PCT/SE2005/000753	International filing date (day/month/year) 20-05-2005	Priority date (day/month/year) 25-05-2004
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC See Supplemental Box		
Applicant AstraZeneca AB et al		

- This report is the international preliminary examination report, established by this International Preliminary Examining Authority under Article 35 and transmitted to the applicant according to Article 36.
- This REPORT consists of a total of 5 sheets, including this cover sheet.
- This report is also accompanied by ANNEXES, comprising:
 - ☐ (sent to the applicant and to the International Bureau) a total of _____ sheets, as follows:
 - ☐ sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis of this report and/or sheets containing rectifications authorized by this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions).
 - ☐ sheets which supersede earlier sheets, but which this Authority considers contain an amendment that goes beyond the disclosure in the international application as filed, as indicated in item 4 of Box No. I and the Supplemental Box.
 - ☐ (sent to the International Bureau only) a total of (indicate type and number of electronic carrier(s)) _____, containing a sequence listing and/or tables related thereto, in electronic form only, as indicated in the Supplemental Box Relating to Sequence Listing (see Section 802 of the Administrative Instructions).
- This report contains indications relating to the following items:

☒	Box No. I	Basis of the report
☐	Box No. II	Priority
☒	Box No. III	Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
☐	Box No. IV	Lack of unity of invention
☒	Box No. V	Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
☐	Box No. VI	Certain documents cited
☐	Box No. VII	Certain defects in the international application
☐	Box No. VIII	Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 21-02-2006	Date of completion of this report 21-08-2006
Name and mailing address of the IPEA/SE Patent- och registreringsverket Box 5055 S-102 42 STOCKHOLM Facsimile No. +46 8 667 72 88	Authorized officer Solveig Gustavsson/EO Telephone No. +46 8 782 25 00

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet) (April 2005)

97

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2005/000753

Box No. I Basis of the report

1. With regard to the language, this report is based on:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
- ☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of:
- ☐ international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
- ☐ publication of the international application (Rule 12.4(a))
- ☐ international preliminary examination (Rules 55.2(a) and/or 55.3(a))

2. With regard to the elements of the international application, this report is based on (replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report):

- ☒ the international application as originally filed/furnished
- ☐ the description:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the claims:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ as amended (together with any statement) under Article 19
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ the drawings:
- pages _____ as originally filed/furnished
- pages* _____ received by this Authority on _____
- pages* _____ received by this Authority on _____
- ☐ a sequence listing and/or any related table(s) – see Supplemental Box Relating to Sequence Listing.

3. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

4. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments annexed to this report and listed below had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/figs _____
- ☐ the sequence listing (specify): _____
- ☐ any table(s) related to the sequence listing (specify): _____

* If item 4 applies, some or all of these sheets may be marked "superseded."

98

98

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2005/000753

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application☒ claims Nos. 18-20

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. _____
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (specify):

See PCT Rule 67.1.(iv): Methods for treatment of the human or animal body by surgery or therapy, as well as diagnostic methods.

☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported
by the description that no meaningful opinion could be formed (specify):☐ no international search report has been established for said claims Nos. _____☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13ter.1(a) or (b) and 13ter.2.☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-bis of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Preliminary Examining Authority in a form and manner acceptable to it.☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in the Annex C-bis of the Administrative Instructions.☐ See Supplemental Box for further details.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2005/000753

Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	<u>4-6, 10-17, 22</u>	YES
	Claims	<u>1-3, 7-9, 21</u>	NO
Inventive step (IS)	Claims	<u>4-6, 10-17, 22</u>	YES
	Claims	<u>1-3, 7-9, 21</u>	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	<u>1-17, 21-22</u>	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations (Rule 70.7)

Cited documents:

- D1) WO 02070483 A1; (pages 187-190, compounds D1-D6, D9, E1-E4, F1-F6 and G1)
D2) EP 0054132 A1; (page 18, example D b))
D3) STN International, File CAPLUS, AN 1968:29670, (RN 16952-44-6)
D4) WO 2004029026 A1

A number of compounds according to claims 1-3 and 7-9 are known from the documents D1-D3 (see the notes above). Thus, the invention defined in claims 1-3 and 7-9 is not new and consequently lacks novelty and inventive step.

The preparation according to claim 21 is a known common process for the preparation of amides, see D1 page 30. As some of the prepared compounds (formula I) are known from D1-D3 (see above), claim 21 lacks novelty and inventive step.

The compounds of the claimed invention that are known from the cited documents D1-D3 all have a different use than the claimed compounds.

Consequently, for those compounds which are new, the claimed invention is not obvious to a person skilled in the art.

Accordingly, the invention defined in claims 4-6, 10-17 and 22 is novel, is considered to involve an inventive step and is industrially applicable.

The cited document D4 represents the general state of the art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

International application No.

PCT/SE2005/000753

Supplemental Box

In case the space in any of the preceding boxes is not sufficient.

Continuation of Cover sheet

International patent classification (IPC)

C07D 213/81 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

A61K 31/4965 (2006.01)

C07D 241/24 (2006.01)

ANEXO EXPLICATIVO DE MODIFICACIONES A LAS REIVINDICACIONES

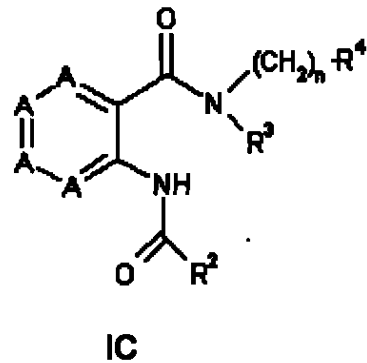
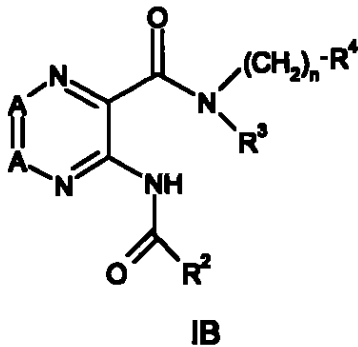
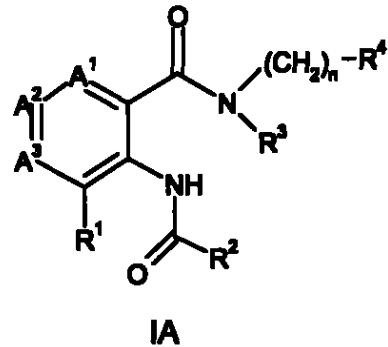
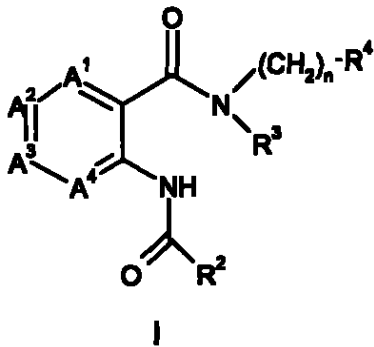
En ejercicio del derecho conferido por el Artículo 28 numeral 1 del Tratado de Cooperación en materia de Patentes PCT, atentamente me permito informar a ese Despacho que el capítulo reivindicatorio tal como fue presentado originalmente en Fase Internacional ha sido modificado.

Las modificaciones realizadas se encuentran plenamente sustentadas en la descripción de la presente invención y en este sentido, no configuran una ampliación del invento o de la divulgación contenida en la solicitud presentada.

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA

RESUMEN – OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Se preparan compuestos de las fórmulas I, IA, IB o IC o sales
5 farmacéuticamente aceptables de los mismos:



10

en donde A, A¹, A², A³, A⁴, R², R³, R⁴ y n son como se definieron en la
descripción así como las sales y composiciones farmacéuticas incluyendo
los compuestos. Son útiles usualmente en terapia, en particular en el
15 manejo del dolor.

15

✓

104

COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5 1. **Campo de la invención**

La invención se relaciona con compuestos terapéuticos, composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos, procesos de fabricación y usos de los mismos. Particularmente, la presente invención se relaciona con compuestos que pueden ser efectivos para el tratamiento del dolor, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y/o trastornos cardiovasculares.

15 2. **Discusión de la Tecnología Relevante**

El manejo del dolor ha sido un capo de estudio importante por muchos años. Ha sido bien sabido que los ligandos del receptor canabinoide (e.g., receptor CB₁, receptor CB₂) incluyendo agonistas, antagonistas y agonistas inversos producen alivio del dolor en una variedad de modelos animales interactuando con los receptores CB₁ y/o CB₂. Generalmente, los receptores CB₁ están principalmente en el sistema nervioso central, mientras que los receptores CB₂ están localizados principalmente en la periferia y están principalmente restringidos a las células y tejidos derivados del sistema inmune.

Aunque los agonistas del receptor CB₁, tales como Δ⁹-tetrahidrocanabinol (Δ⁹-THC) y anadamida, son útiles en modelos de anti-nocicepción en animales, también tienden a ejercer efectos secundarios indeseables en el SNC, e.g., efectos secundarios sicoactivos, el abuso potencial, dependencia y tolerancia al fármaco, etc. Se conoce que estos efectos secundarios indeseados son mediados por mediador por los receptores CB₁ localizados en el SNC. Hay líneas de evidencia, sin embargo, que sugieren que los agonistas de CB₁ que actúan en sitios periféricos o con exposición limitada al SNC pueden manejar el dolor en humanos o animales con perfil In vivo global mucho más mejorado.

104

2
105

Por lo tanto, existe una necesidad de nuevos ligandos del receptor CB₁ tales como agonistas que puedan ser útiles para el manejo del dolor o el tratamiento de otros síntomas o enfermedades relacionadas con efectos secundarios indeseados al SNC reducidos o mínimos.

5

DESCRIPCION DE LAS REALIZACIONES

La presente invención provee ligandos del receptor CB₁ que pueden ser útiles para el tratamiento del dolor y/o otros síntomas o enfermedades relacionadas.

10

A menos que se especifique de otra forma dentro de esta descripción, la nomenclatura usada en esta descripción generalmente sigue los ejemplos y reglas declaradas en *Nomenclature of Organic Chemistry, Secciones A, B, C, D, E, F, y H*, Pergamon Press, Oxford, 1979, que están incorporadas que se incorporan para referencia aquí para sus nombres de estructura química ejemplares y reglas sobre el nombramiento de estructuras químicas.

15

Receptores "CB₁/CB₂" significan receptores CB₁ y/o CB₂.

20

El término "C_{m-n}" o "grupo C_{m-n}" usado solo o como un prefijo, se refiere a cualquier grupo que tiene m a n átomos de carbono.

25

El término "hidrocarburo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura que comprende solamente átomos de carbono y hidrógeno hasta 14 átomos de carbono.

30

El término "radical de hidrocarburo" o "hidrocarbilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a cualquier estructura como un resultado de remover uno o más hidrógenos de un hidrocarburo.

35

El término "alquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo monovalentes de cadena lineal o ramificada, que comprende 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono. A menos que se especifique de otra manera, "alquilo" general incluye alquilo saturado y alquilo insaturado.

105

"El término alquileno" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de hidrocarburo divalentes de cadena lineal o ramificada, que comprende 1 a aproximadamente 12 átomos de carbono, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

5

El término "alquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

10

El término "alquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente de cadena lineal o ramificada, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y que comprende al menos 2 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

15

El término "ciloalquilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que comprende al menos 3 hasta 12 átomos de carbono.

20

El término "cicloalquenilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que tiene al menos un enlace doble carbono-carbono, y que comprende al menos 3 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

25

El término "cicloalquinilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un hidrocarburo monovalente que contiene anillo, que tiene al menos un enlace triple carbono-carbono, y que comprende aproximadamente 7 hasta aproximadamente 12 átomos de carbono.

30

El término "arilo" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados, que tiene carácter aromático, (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, en donde el radical está localizado en un carbono del anillo aromático.

35

El término "grupo no aromático" o "no aromático" usado solo, como sufijo o como prefijo, se refiere a un grupo o radical químico que no contiene un anillo que tiene carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

5

El término "arileno" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a un radical de hidrocarburo divalente que tiene uno o más anillos de carbono poliinsaturados que tienen carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados) y que comprende 5 hasta aproximadamente 14 átomos de carbono, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

10

El término "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalente, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 y hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s). El heterociclo puede ser saturado o insaturado que contiene uno o más enlaces dobles, y el heterociclo puede contener más de un anillo. Cuando un heterociclo contiene más de un anillo, los anillos pueden estar fusionados o no fusionados. Anillos fusionados se refieren generalmente a al menos dos anillos que comparten dos átomos entre ellos. El heterociclo puede tener carácter aromático o puede no tener carácter aromático.

15

20

El término "heteroalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical formado como un resultado de reemplazar uno o más átomos de carbono de un alquilo con uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, P y S.

25

El término "heteroaromático" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a una estructura o molécula que contiene anillo, que tiene uno o más heteroátomos multivalentes, seleccionados independientemente de N, O, P y S, como una parte de la estructura del anillo, y que incluye al menos 3 hasta aproximadamente 20 átomos en el(los) anillo(s), en donde la estructura o molécula que contiene anillo tiene un carácter aromático (e.g., $4n + 2$ electrones deslocalizados).

30

35

El término "grupo heterocíclico", "mitad heterocíclica", "heterocíclico", o "heterociclo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo al remover uno o más hidrógenos de allí.

5 El término "heterociclilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical derivado de un heterociclo al remover al menos un hidrógeno de un carbono de un anillo del heterociclo.

10 El término "heterociclileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un radical divalente derivado de un heterociclo al remover al menos dos hidrógenos de allí, que sirve para enlazar dos estructuras juntas.

15 El término "heteroarilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclilo que tiene carácter aromático, en donde el radical del heterociclilo está localizado en un carbono de un anillo aromático del heterociclilo.

20 El término "heterocicloalquilo" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterocíclico que no tiene carácter aromático.

El término "heteroarileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que tiene carácter aromático.

25 El término "heterocicloalquileno" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a un heterociclileno que no tiene carácter aromático.

El término "de seis miembros" usado como prefijo, se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene seis átomos de anillo.

30 El término "de cinco miembros" usado como prefijo se refiere a un grupo que tiene un anillo que contiene cinco átomos de anillo.

35 Un anillo heteroarilo de cinco miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene cinco átomos de anillo, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo se seleccionan independientemente de N, O y S.

2
109

Heteroarilos de anillo de cinco miembros ejemplares son tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4-oxadiazolilo.

Un heteroarilo de anillo de seis miembros es un heteroarilo con un anillo que tiene seis átomos, en donde 1, 2 o 3 átomos de anillo se seleccionada independientemente de N, O y S.

Heteroarilos de anillo de seis miembros ejemplares son piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, triazinilo y piridazinilo.

El término "sustituido" usado como un prefijo se refiere a una estructura, molécula o grupo, en donde uno o más hidrógenos son reemplazados con uno o más grupos hidrocarburo C₁₋₁₂, o uno o más grupos químicos que contienen uno o más heteroátomos seleccionados de N, O, S, F, Cl, Br, I y P. Grupos químicos ejemplares que contiene uno o más heteroátomos incluyen heterocidilo, -NO₂, -OR, -CL, -BR, -I, -F, -CF₃, -C(=O)R, -C(=O)OH, -NH₂, -SH, -NHR, -NR₂, -SR, -SO₃H, -SO₂R, -S(=O)R, -CN, -OH, -C(=O)OR, -C(=O=NR₂, -NRC(=O)R, oxo (=O), Imino (=NR), tio (=S), y oximino (=N-OR), en donde cada "R" es un hidrocarbilo C₁₋₁₂. Por ejemplo, fenilo sustituido puede referirse a nitrofenilo, piridilfenilo, metoxifenilo, clorofenilo, aminofenilo, etc., en donde los grupos nitro, piridilo, metoxi, cloro y amino pueden reemplazar cualquier hidrógeno adecuado en el anillo fenilo.

El término "sustituido" usado como un sufijo de una primera estructura, molécula o grupo, seguido por uno o más nombres de grupos químicos se refiere a una segunda estructura, molécula o grupo, que es un resultado de reemplazar uno o más hidrógenos de la primera estructura, molécula o grupo con uno o más de los grupos químicos nombrados. Por ejemplo, un "fenilo sustituido por nitro" se refiere a nitrofenilo.

El término "opcionalmente sustituido" se refiere a grupos, estructuras o moléculas que están sustituidas y aquellas que no están sustituidas.

109

Heterociclo incluye, por ejemplo, heterociclos monocíclicos tales como: aziridina, oxirano, tiirano, azetidina, oxetano, tietano, pirrolidina, pirrolina, imidazolidina, pirazolidina, dioxolano, sulfolano, 2,3-dihidrofurano, 2,5-dihidrofurano, tetrahidrofurano, tiofano, piperidina, 1,2,3,6-tetrahidropiridina, piperazina, morfolina, tiomorfolina, pirano, tiopirano, 2,3-dihidropirano, tetrahidropirano, 1,4-dihidropiridina, 1,4-dioxano, 1,3-dioxano, dioxano, homopiperidina, 2,3,4,7-tetrahidro-1*H*-azepina, homopiperazina, 1,3-dioxepano, 4,7-dihidro-1,3-dioxepina, y óxido de hexametileno.

Adicionalmente, heterocilo incluye heterociclos aromáticos, por ejemplo, piridina, pirazina, pirimidina, piridazina, tiofeno, furano, furazano, pirrol, imidazol, tiazol, oxazol, pirazol, isotiazol, isoxazol, 1,2,3-triazol, tetrazol, 1,2,3-tiadiazol, 1,2,3-oxadiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-tiadiazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,3,4-triazol, 1,3,4-tiadiazol, y 1,3,4-oxadiazol.

Adicionalmente, heterociclo abarca heterociclos policíclicos, por ejemplo, indol, indolina, isoindolina, quinolina, tetrahidroquinolina, isoquinolina, tetrahidroisoquinolina, 1,4-benzodioxano, cumarina, dihidrocumarina, benzofurano, 2,3-dihidrobenzofurano, isobenzofurano, cromeno, cromano, isocromano, xanteno, fenoxatiina, tiantreno, indolizina, isoindol, indazol, purina, ftalazina, naftiridina, quinoxalina, quinazolina, cinolina, pteridina, fenantridina, perimidina, fenantrolina, fenazina, fenoxazina, 1,2-becisoxazol, benzotiofeno, benzoxazol, benzotiazol, bencimidazol, benzotriazol, tioxantina, carbazol, carbolina, acridina, pirolizidina y quinolizidina.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclo incluye heterociclos policíclicos, en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos grupos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidina, diazabicyclo[2.2.1]heptano y 7-oxabicyclo[2.2.1]heptano.

Heterociclilo incluye por ejemplo, heterociclilos monocíclicos, tales como: aziridinilo, oxiranilo, tiiranilo, azetidinilo, oxetanilo, tietanilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, imidazolidinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, dioxolanilo, sulfolanilo, 2,3-dihidrofuranilo, 2,5-dihidrofuranilo, tetrahidrofuranilo, tiofanilo,

piperidinilo, 1,2,3,6-tetrahidro-piridinilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, piranilo, tiopiranilo, 2,3-dihidropiranilo, tetrahidropiranilo, 1,4-dihidropiridinilo, 1,4-dioxanilo, 1,3-dioxanilo, dioxanilo, homopiperidinilo, 2,3,4,7-tetrahidro-1H-azepinilo, homopoperazinilo, 1,3-dioxepanilo, 4,7-dihidro-1,3-dioxepinilo, y hexametilen oxidilo.

Adicionalmente, heterociclilo incluye heterociclos aromáticos o heteroarilo, por ejemplo, piridinilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, furazanilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo y 1,3,4 oxadiazolilo.

Adicionalmente, heterociclilo abarca heterociclos policíclicos (incluyendo aromáticos o no aromáticos), por ejemplo, indolilo, indolinilo, isoindolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarinilo, dihidrocumarinilo, benzofuranilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, isobenzofuranilo, cromanilo, cromanilo, isocromanilo, xantenilo, fenoxatiinilo, tiantrenilo, indolizínilo, isoindolilo, indazolilo, purínilo, ftalazinilo, naftiridinilo, quinoxalinilo, quinazolinilo, cinolinilo, pteridinilo, fenantridinilo, perimidinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenoxazinilo, 1,2-becisoxazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantínilo, carbazolilo, carbolínilo, acridínilo, pirolizidinilo y quinolizidinilo.

Además de los heterociclos policíclicos descritos anteriormente, heterociclilo incluye heterociclos policíclicos en donde la fusión de anillo entre dos o más anillos incluye más de un enlace común a ambos anillos y más de dos átomos comunes a ambos anillos. Ejemplos de tales heterociclos puenteados incluyen quinuclidinilo, diazabíciclo[2.2.1]heptilo y 7-oxabíciclo[2.2.1]heptilo.

El término "alcoxi" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la fórmula general $-O-R$, en donde $-R$ se selecciona de un radical hidrocarburo. Alcoxi ejemplares incluyen metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, butoxi, t-butoxi, isobutoxi, ciclopropilmetoxi, aliloxi, y propargiloxi.

El término "ariloxi" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la formula general $-O-Ar$, en donde $-Ar$ es un arilo.

5 El término "heteroariloxi" usado solo o como sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la formula general $-O-Ar'$, en donde $-Ar'$ es un heteroarilo.

El término "amina" o "amino" usado solo o como un sufijo o prefijo, se refiere a radicales de la formula general $-RR'$, en donde R y R' se seleccionan independientemente de hidrógeno o un radical de hidrocarburo.

10

"Acilo" usado solo, como un prefijo o sufijo, significa $-C(=O)-R$, en donde $-R$ es un hidrocarbilo opcionalmente sustituido, hidrógeno, amino o alcoxi. Grupos acilo incluyen, por ejemplo, acetilo, propionilo, benzoilo, fenilo, acetilo, carboetoxi, y dimetilcarbamoilo.

15

Halógeno incluye flúor, cloro, bromo y yodo.

"Halogenado" usado como un prefijo de un grupo, significa que uno o más hidrógenos en el grupo son reemplazados por uno o más halógenos.

20

"TA" o "ta" significa temperatura ambiente.

Un primer grupo de anillo "fusionado" con un segundo grupo de anillo significa que el primer anillo y el segundo anillo comparten al menos dos átomos entre ellos.

25

"Enlace", "enlazado" o "que enlaza", a menos que se especifique de otra forma, significa enlazado o unido covalentemente.

30

Cuando un primero grupo, estructura o átomo está "directamente conectado" a un segundo grupo, estructura o átomo, al menos un átomo del primer grupo, estructura o átomo forma un enlace químico con al menos un átomo del segundo grupo, estructura o átomo.

35

"Carbono saturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo, en donde todos los enlaces conectados a este átomo de carbono son enlaces sencillos. En otras palabras, no hay enlaces dobles o

triples conectados a este átomo de carbono y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp^3 .

5 "Carbono insaturado" significa un átomo de carbono en una estructura, molécula o grupo, en donde al menos un enlace conectado a este átomo de carbono no es un enlace sencillo. En otras palabras, ha al menos un enlace doble o triple conectado a este átomo de carbono, y este átomo de carbono adopta generalmente una hibridación orbital atómica sp o sp^2 .

10 "T", "t.a." o "ta" significa temperatura ambiente.

"DMF" se refiere a dimetil formamida.

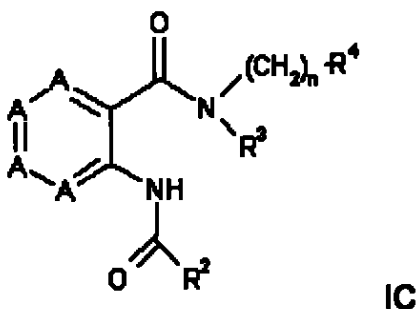
"DIPEA" se refiere a N,N-diisopropiletilamina.

15

"HATU" se refiere a hexafluorofosfato de 2-(7-aza-1H-benzotriazol-1-ilo)-1,1,3,3-tetrametiluronio.

20

Un aspecto de la invención es un compuesto de fórmula IC, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



IC

25

en donde:

A se selecciona de N y CR¹; y

30 R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, haloalcoxi, alquileo, haloalquilo, haloalquenilo y NR⁵R⁶;

115

41

119

cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno,
 alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
 carbonilo, heterociclilo C_{3-6} , y heterociclil C_{3-6} alquilo C_{1-6} , en donde dichos
 5 alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{1-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6}
 carbonilo, heterociclilo C_{3-6} , y heterociclil C_{3-6} alquilo C_{1-6} , usados para definir
 R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos
 seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí; y

10

R^2 se selecciona de arilo y heterociclilo; en donde dicho arilo y
 heterociclilo usados para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o
 más grupos seleccionados de halógeno, alquilo sustituido con halo, alquilo,
 ciano, nitro, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, carbonilo, amino, alquil-arilo,
 15 alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, amino-
 alquilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, aril-alquilo y NR^5R^6 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

20

R^4 se selecciona de alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y
 heterociclilo, en donde dichos alquilo, cicloalquilo, cicloalqueno, arilo y
 heterociclilo usados para definir R^4 están opcionalmente sustituidos por uno
 o más grupos seleccionados de
 halógeno, alquilo sustituido con halo, alquilo, carbonilo, alquilo, ciano, nitro,
 25 amino, amino-alquilo, alcoxi, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-
 carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, aril-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo,
 alquil-heteroarilo, aril-alquilo y NR^5R^6 ; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5;

30

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos, pueden
 formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente
 fusionado a un anillo de cinco o seis miembros, que contiene uno o más
 heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente
 35 fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más
 heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por
 uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo sustituido con halo,

XX

carbonilo, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, aril-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquil-heteroarilo, aril-alquiloC₁₋₆ y NR⁵R⁶.

5

Particularmente, los compuestos de la presente invención son aquellos de formula IC, en donde

R¹ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, ciano, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆, amino, haloalcoxiC₁₋₄, alquilenoc₂₋₆, haloalquiloC₁₋₄, haloalquilenoc₂₋₆ y NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquilenoc₂₋₆, alquilC₁₋₆alcoxi; alquilC₁₋₆hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆carbonilo, alquilC₁₋₄carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquilenoc₂₋₆, alquilC₁₋₆alcoxi; alquilC₁₋₆hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquilC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆carbonilo, alquilC₁₋₄carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usado para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₃, alquiloC₁₋₃, e hidroxilo; y

A se selecciona de N y CR¹; y

R² se selecciona de arilo y heterocicliloC₂₋₆; en donde dicho arilo y heterocicliloC₂₋₆ usados para definir R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquiloC₁₋₆ sustituido con halo, alquilo, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, hidroxilo, hidroxil-alquiloC₁₋₆, carbonilo, amino, alcoxi-alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆-carbonilo, arilo, arilo-alquiloC₁₋₆ y -NR⁵R⁶; y

R³ se selecciona de hidrógeno y alquiloC₁₋₆; y

R⁴ se selecciona de arilo y heterocicliloC₂₋₁₀; en donde dicho arilo y heterocicliloC₂₋₁₀ usado para la definición de R² está opcionalmente sustituida por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo C₁₋₁₀ sustituido con halo, carbonilo, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo,

18
116

alcoxi, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxiC₁₋₁₀-arilo, alcoxiC₁₋₁₀-carbonilo, mitad heterocíclica, ariloC₃₋₁₀, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y -NR⁵R⁶; y

5 n se selecciona de 0, 1, 2, 3 y 4; y

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de azepanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, oxadiazolilo, trazolilo, tiadiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-metilo, tetrahidrofuranil-etilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiraniletilo o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo; en donde

15 dichos azepanilo, pirrolilo, pirrolinilo, pirrolidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, pirazolilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, isoxazolilo, isotiazolilo, isoxazolidinilo, oxadiazolilo, trazolilo, tiadiazolilo, morfolinilo, piperidinilo, piridinilo, tiomorfolinilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piperazinilo, triazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-metilo, tetrahidrofuranil-etilo,

20 tetrahidropiranilo, tetrahidropiranilmetilo, tetrahidropiraniletilo o 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo usados para definir R³ y R⁴ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo sustituido por fluoro, alquiloC₁₋₈, ciano, nitro, hidroxí, amino, amino-alquiloC₁₋₄, hidroxí-alquiloC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄, alcoxiC₁₋₄-alquiloC₁₋₄,

25 alcoxiC₁₋₄-arilo, alcoxiC₁₋₄-carbonilo, mitad heterocíclica, heterocíclico-alquiloC₁₋₄, arilo y arilo-alquiloC₁₋₄, y -NR⁵R⁶.

Más particularmente, los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula IC, en donde

30

R¹ se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxiC₁₋₈, alquiloC₁₋₈, alquilenoc₂₋₈, NH₂, y NR⁵R⁶;

cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno,

35 alquiloC₁₋₈, alquilenoc₂₋₈, alquilC₁₋₈-alcoxi; alquilC₁₋₈-hidroxí, alquilC₁₋₄-carbonilo, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquilC₃₋₈-alquiloC₁₋₈, heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈; en donde dicho alquiloC₁₋₈,

116

alqueniloC₂₋₆, alquiloC₁₋₆alcoxi; alquiloC₁₋₆hidroxi, alquiloC₁₋₄carbonilo, alcoxiC₁₋₄, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usado para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, metoxi, etoxi, metilo, etilo, y hidroxi;

A se selecciona de N y CR¹; y

R² se selecciona de fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4 oxadiazolilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,2-benzisoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 4H-1,3-benzodioxinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, naftalenilo o quinolizidinilo; en donde dichos fenilo, piridilo, pirazinilo, pirimidinilo, piridazinilo, tienilo, furilo, pirrolilo, imidazolilo, tiazolilo, oxazolilo, pirazolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, 1,2,3-triazolilo, tetrazolilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,3,4-triazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, y 1,3,4 oxadiazolilo, indolilo, indolinilo, quinolinilo, tetrahydroquinolinilo, isoquinolinilo, tetrahydroisoquinolinilo, 1,4-benzodioxanilo, cumarina, dihidrocumarinilo, 2,3-dihidrobenzofuranilo, 1,2-benzisoxazolilo, 1,3-benzodioxolilo, 2,3-dihidro-1,4-benzodioxinilo, 3,4-dihidro-2H-1,5-benzodioxepinilo, 4H-1,3-benzodioxinilo, benzofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzotiazolilo, bencimidazolilo, benzotriazolilo, tioxantinilo, carbazolilo, carbolinilo, acridinilo, pirolizidinilo, naftalenilo o quinolizidinilo usado para definir R² están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de hidrógeno, halógeno, hidroxi, alquiloC₁₋₄, amino, trifluorometilo, alquiloC₁₋₄-arilo, alquiloC₁₋₄-heteroarilo, alcoxiC₁₋₄, alcoxiC₁₋₆-alquiloC₁₋₄, alcaminoC₁₋₆, amino-alquiloC₁₋₄, arilo C₃₋₆ y heteroarilo, N,N-dimetilmetilamino, metilmetoxi, metil-diazolilo, metil-triazolilo, metil-tetrazolilo, y -NR⁵R⁶; y

MA

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo C_{1-6} ; y

R^4 se selecciona de amino, amino-alquilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -arilo, alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alcarbonilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{4-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{4-6} , cicloalcoxi C_{3-10} , arilo C_{3-10} , arilo-alquilo C_{1-6} , amino-carbonil-alquilo C_{1-6} , mitad heterocíclica, heterocíclico-alquilo C_{1-6} o heterocíclico-carbonil-alquilo C_{1-6} en donde dicho amino, amino-alquilo C_{1-6} , hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-10} , alqueno C_{2-10} , alquino C_{2-10} , alcoxi C_{1-10} , alcoxi C_{1-10} -alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-10} -arilo, alcoxi C_{1-10} -carbonilo, alcarbonilo C_{1-10} , cicloalquilo C_{3-10} , cicloalquilo C_{3-10} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{4-6} -alquilo C_{1-6} , cicloalqueno C_{4-6} , cicloalcoxi C_{3-10} , arilo C_{3-10} , arilo-alquilo C_{1-6} , amino-carbonil-alquilo C_{1-6} , mitad heterocíclica, heterocíclico-alquilo C_{1-6} o heterocíclico-carbonil-alquilo C_{1-6} usado para definir R^4 están opcionalmente sustituidos con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, hidroxí, hidroxí-alquilo C_{1-6} , ciano, carbonilo, nitró, amino, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -alquilo C_{1-6} , alcarbonilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} -carbonilo, alcamino C_{1-6} , amino-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-6} , arilo C_{3-6} -alquilo C_{1-4} , arilo C_{3-6} y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, y 3; y

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de azepanilo, isoxazolidinilo, morfolinilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrofuranil-metilo, tetrahidrofuranil-etilo, tetrahidropiranilo, tetrahidropiranil-metilo, tetrahidropiranil-etilo o 1,4-dioxo-8-azaespiro[4.5]decan-8-ilo con uno o más sustituyentes seleccionados de halógeno, ciano, nitró, metilo, etilo, hidroxí, hidroxí-metilo, hidroxí-etilo, amino-metilo, amino-etilo, metoxi-metilo, metoxi-fenilo, etoxicarbonilo, ter-butoxicarbonilo, difenil-metilo, morfolinil-et-2-ilo, piperidinil-metilo y piridinilo.

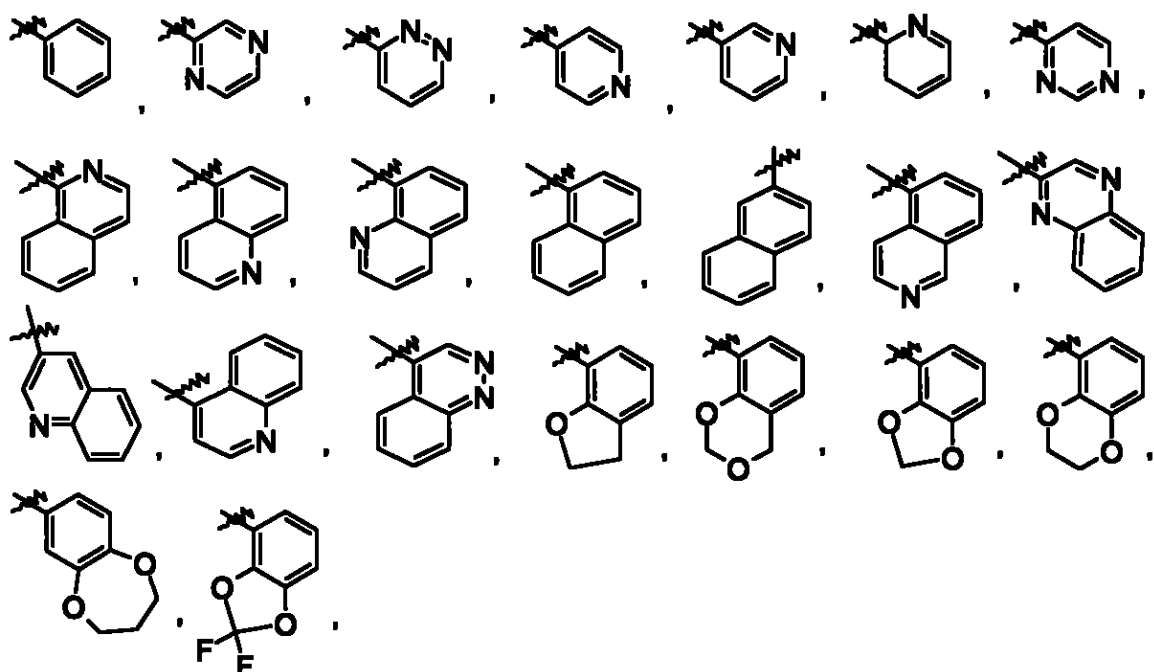
Más particularmente, los compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula IC, en donde

R^1 se selecciona independientemente de halógeno, hidroxilo, alcoxi C_{1-3} , alquilo C_{1-6} , NH_2 , alquilenos C_{2-6} y NR^5R^6 ;

718

10

R² se selecciona de



20

R⁴ se selecciona de

R⁴ se selecciona de

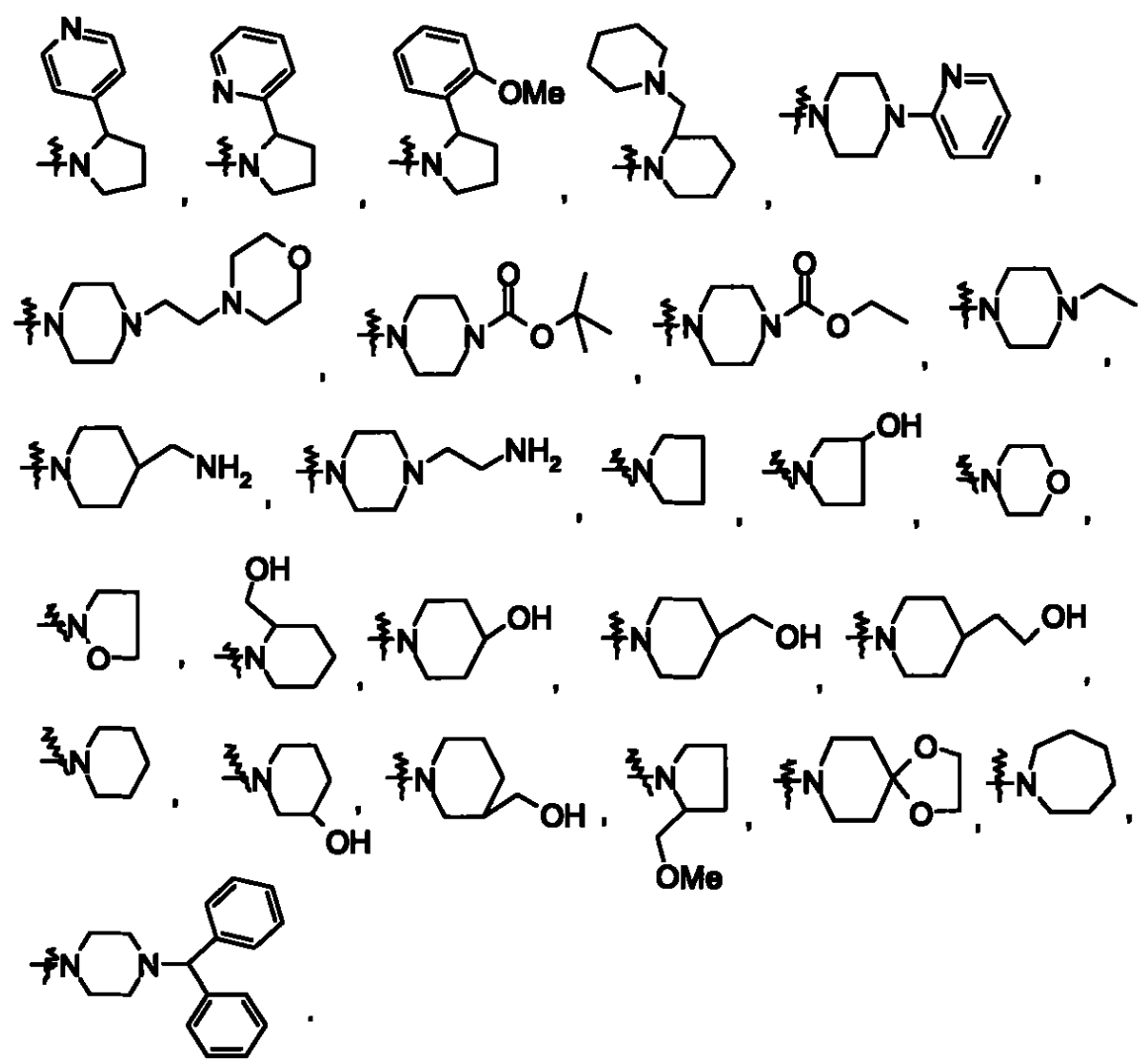
alquenilo, hidroxilo, alcoxiC₁₋₆, -CR⁵R⁶; y -NR⁵R⁶; en donde los grupos usados para definir R⁴ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, hidroxilo, alcoxiC₁₋₄, alquilo sustituido con halo, alquilo C₁₋₄, ciano, nitro, -NR⁵R⁶, y fenilo opcionalmente sustituido por uno o más seleccionados de metilo y etilo; y

n se selecciona de 0, 1, 2 y 3; y

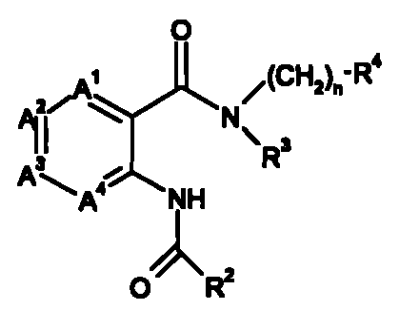
10

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de

~~120~~



Otro aspecto de la invención es un compuesto de formula I, una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:



I

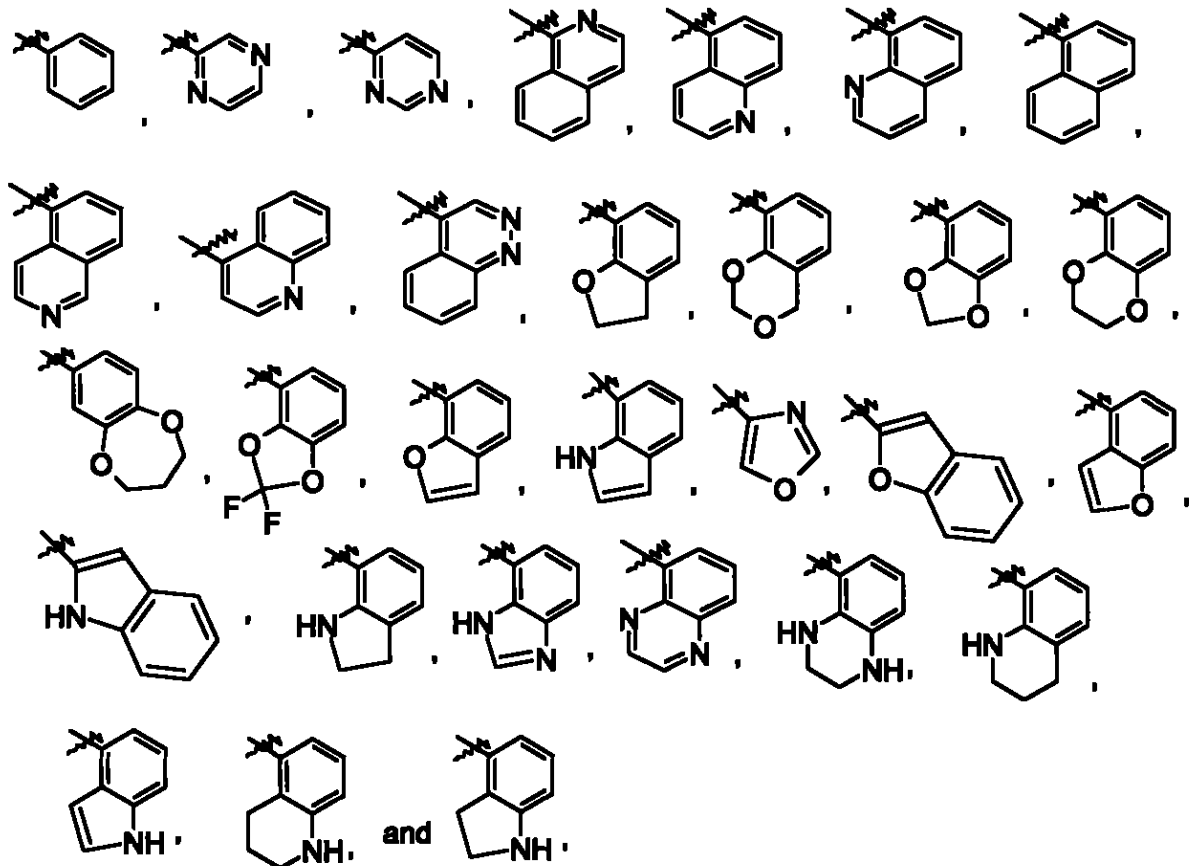
en donde:

10

uno de A¹, A², A³ o A⁴ es N y el resto son cada uno independientemente CR¹; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquileo halogenado y NR^5R^6 ;

5 R^2 se selecciona de



10 en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heteroarilo-carbonilo, 15 heterociclilo-carbonilo, arilcarbonilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

20 R^4 se selecciona de alquilo, alquileo, cicloalquilo, cicloalquileo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquileo,

122

cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilcarbonilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usados para definir R^3 y R^4 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dichos alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquil C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxilo;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo entonces $n=0$ y R^4 no es metilo sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

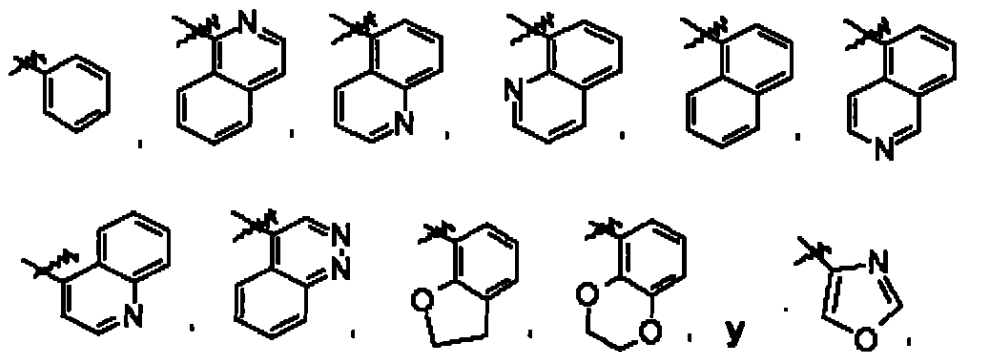
con una condición adicional que dicho compuesto de formula I no es ninguno de

- 3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridina-2-carboxamida;
- 5 3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
- 10 *N*-(2-hidroxietilo)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
- 4-(benzoilamino)-*N*-(2-hidroxietilo)nicotinamida;
- 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-fenilisonicotinamida;
- 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-(3-nitrofenil)isonicotinamida;
- 2-(benzoilamino)-*N*-[ciano(2-tienil)metil]nicotinamida; y
- 15 2-(benzoilamino)-*N*-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención son aquellos de formula I como se definió anteriormente, en donde

- 20 R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R^2 se selecciona de



25

en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxil-alquilo, alcoxi,

124

alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo, -heteroarilalquilo-, aril-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

5

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

15

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado con un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos, usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

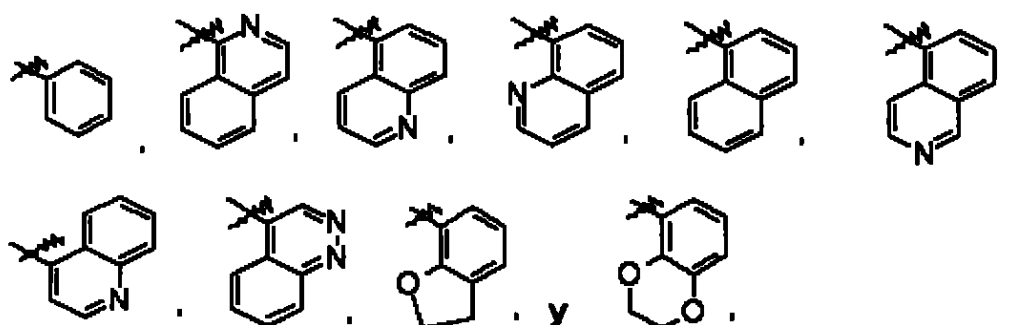
en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usado para definir R^5 y R^6 están opcionalmente

sustituídos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxilo.

En una realización adicional, ciertos compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula I, en donde

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxilo, alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo, -heteroarilalquilo- y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R⁴ se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y -NR⁵R⁶; y

30

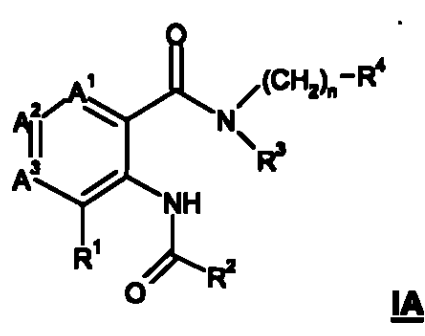
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

126

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R³ y R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, aril-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₆ y -NR⁵R⁶,

en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, cicloalquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usado para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxil.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención son aquellos de formula IA o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

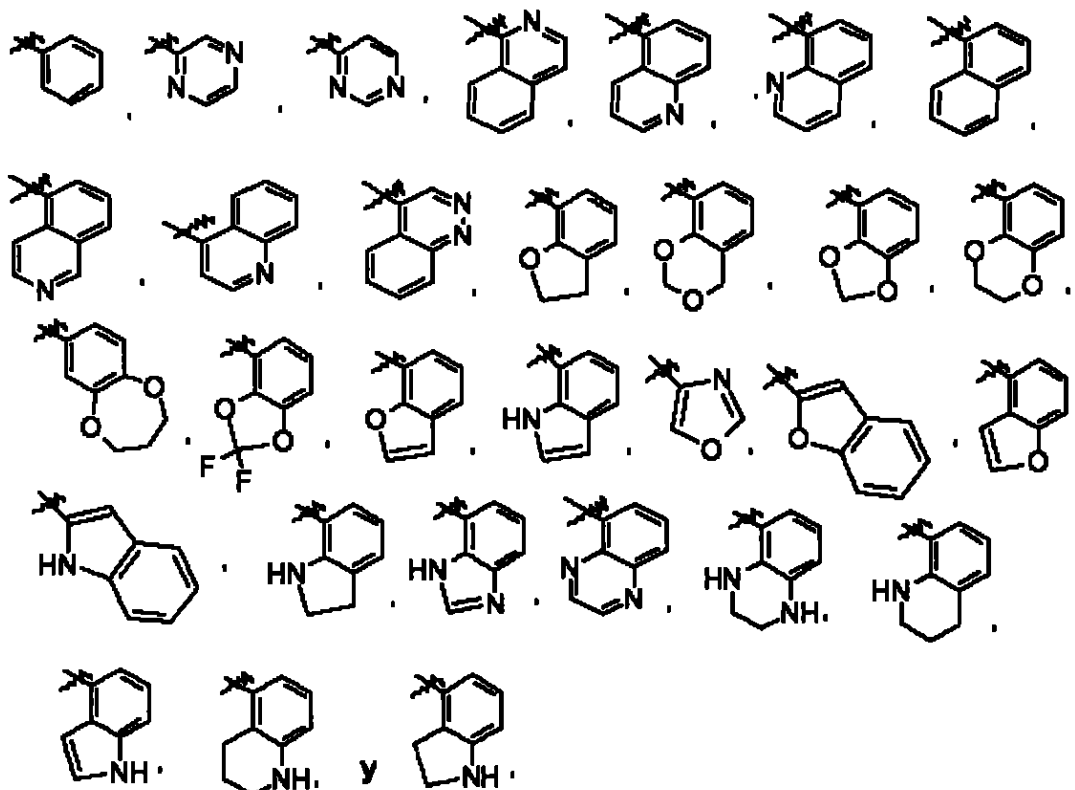


en donde:

una de A^1 , A^2 o A^3 es N y los restantes son cada uno independientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquenido halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



10

en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heteroarilo-carbonilo, heterociclilo-carbonilo, arilcarbonilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo-, arilo, aril-alquilo y $-NR^5R^6$;

20

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenido, cicloalquilo, cicloalquenido, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para

definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilcarbonilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxio C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} , alquil C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxio C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxio C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxilo;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo entonces $n=0$ y R^4 no es metilo no sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de formula IA no es ninguno de

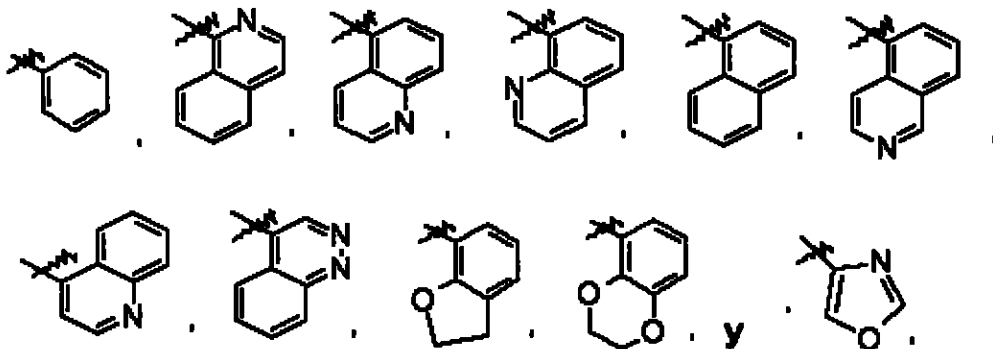
- 3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridin-2-carboxamida;
- 5 3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
- 3-(benzoilamino)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
- 10 *N*-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
- 4-(benzoilamino)-*N*-(2-hidroxietil)nicotinamida;
- 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-fenilisonicotinamida; y
- 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-(3-nitrofenil)isonicotinamida

15 En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención son aquellas de formula IA como se definió anteriormente, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

20

R^2 se selecciona de



25 en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxil-alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterocidilo, heteroarilo, -heteroarilalquilo-, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

30 R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos, usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

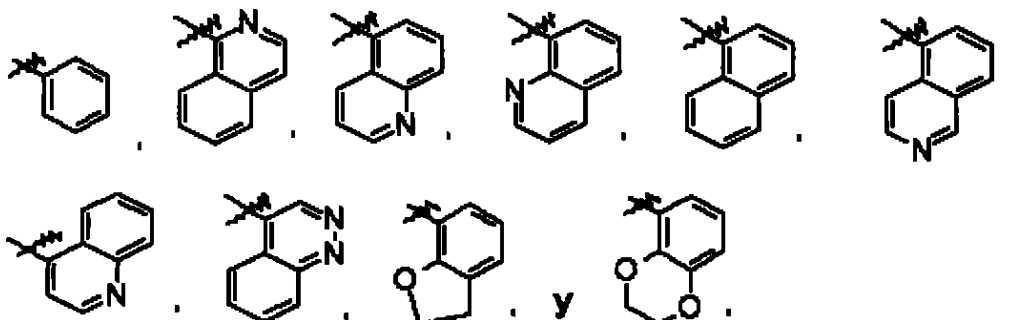
en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usado para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil.

En una realización adicional, ciertos compuestos de la presente invención son aquellos de formula IA, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R^2 se selecciona de

5



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxil- alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo, -heteroariloalquilo- y $-NR^5R^6$;

15

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

25

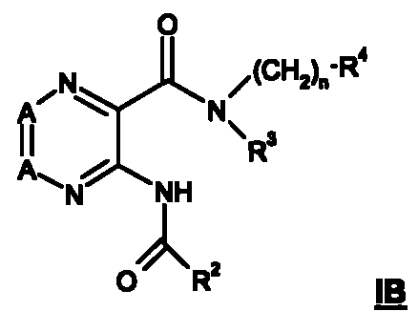
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más

heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₆ y $-NR^5R^6$.

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxycarboniloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxycarboniloC₁₋₆, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxycarboniloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxilo.

En otra realización, ciertos compuestos de la presente invención son aquellos de fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

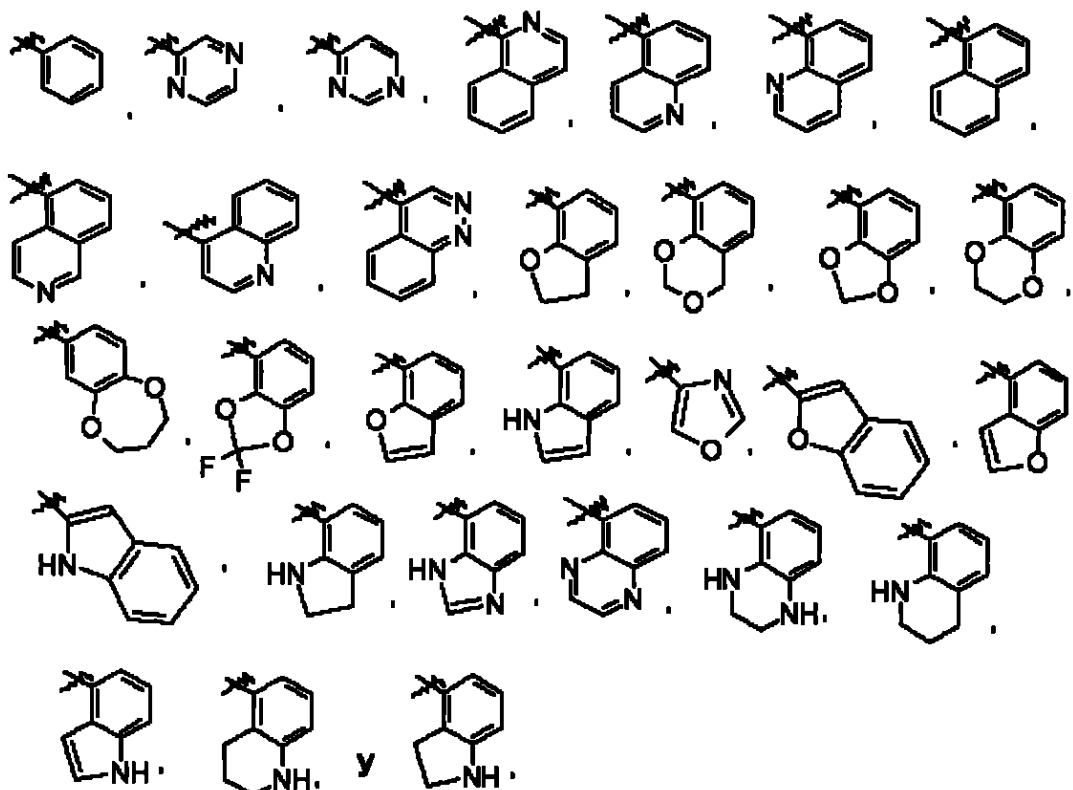


en donde:

A es cada uno independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alqueno, alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



5

en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitró, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonilo, alcóxicarbonilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heteroarilo-carbonilo, heterocíclico-carbonilo, arilocarbonilo, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

15

R^4 se selecciona de alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonilo, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-

20

alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

5 R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más
10 heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxi, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-
15 alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

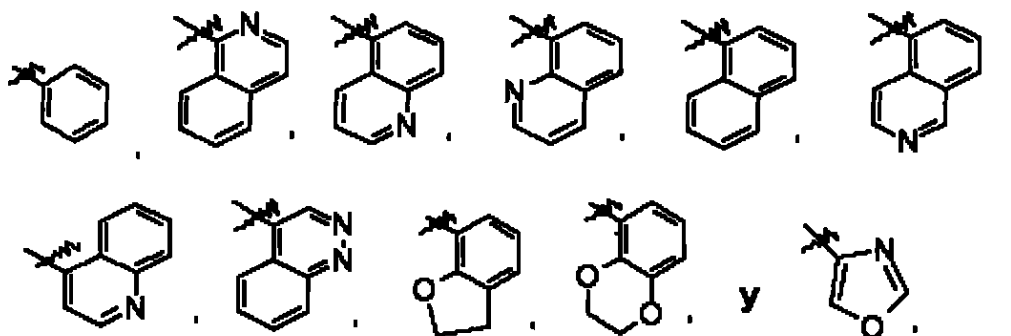
en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxi-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -
20 alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxi-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6
25 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxi;

con una condición que dicho compuesto de formula IB no es ninguno de 3-[(4-ter-butilbenzoi)amino]-N-(5-cloro-piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida;
30 N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-3-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoi]amino]-2-pirazincarboxamida y 3-(benzoi-amino)-N-(metoxycarbonilmetil)pirazin-2-carboxamida.

En una realización adicional, ciertos compuestos de la invención son
35 aquellos de formula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos, en donde

3

R^2 se selecciona de



15

20

25

AL

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxilo.

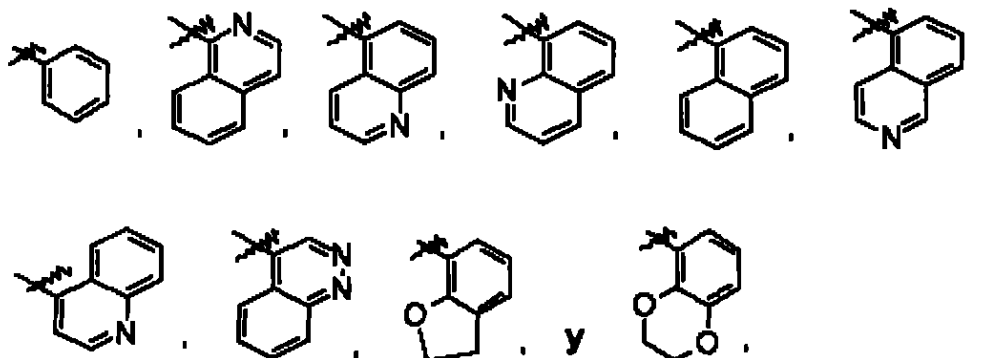
En incluso una realización adicional, ciertos compuestos de la invención son aquellos de fórmula IB, o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos,

en donde

A es cada uno e individualmente CR^1 ;

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado;

R^2 se selecciona de



5

en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxí- alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo- y $-NR^5R^6$;

10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

15

20

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

25

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más

30

heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-
5 alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -
10 alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usado para definir R^5 y R^6
15 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí.

Se entenderá que cuando los compuestos de la presente invención
20 contienen uno o más centros quirales, los compuestos de la invención pueden existir en, y ser aislados como, formas enantioméricas o diastereómeras, o como una mezcla racémica. La presente invención incluye cualquier enantiómero, diastereómero, racematos o mezclas de los mismos posibles, de un compuesto de Formula I, IA, IB o IC. Las formas
25 ópticamente activas del compuesto de la invención se pueden preparar, por ejemplo, mediante separación cromatográfica quiral de un racemato, mediante síntesis a partir de materiales de partida ópticamente activos o mediante síntesis asimétrica basada en los procedimientos descritos más adelante.

30

También se apreciará que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir como isómeros geométricos, por ejemplo isómeros E y Z de alquenos. La presente invención incluye cualquier isómero geométrico de un compuesto de Formula I, IA, IB o IC. Se entenderá
35 además que la presente invención abarca tautómeros de los compuestos de la Formula I, IA, IB o IC.

También se entenderá que ciertos compuestos de la presente invención pueden existir en formas solvatadas, por ejemplo hidratadas, así como formas no solvatadas. Se entenderá además que la presente invención abarca todas esas formas solvatadas de los compuestos de la

5 Formula I, IA, IB, o IC.

Dentro del alcance de la invención están también las sales de los compuestos de la Formula I, IA, IB o IC. Generalmente, las sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos de la presente invención

10 se pueden obtener usando procedimientos estándar bien conocidos en la técnica, por ejemplo por la reacción de un compuesto suficientemente básico, por ejemplo una alquil amina con un ácido adecuado, por ejemplo, HCl o ácido acético, para producir un anión fisiológicamente aceptable. También puede ser posible hacer una sal de metal de alkali (tal como sodio,

15 potasio o litio) o una sal de metal alcalino térreo (tal como calcio) por el tratamiento de un compuesto de la presente invención que tiene un protón suficientemente ácido, tal como un ácido carboxílico o un fenil con un equivalente de un hidrócido o alcóxido de metal de álcali o alcalino térreo (tal como un etóxido o metóxido), o una amina adecuadamente básica (tal como

20 colina o meglumina) en un medio acuoso, seguido por técnicas de purificación convencionales.

En una realización, el compuesto de Formula I, IA, IB o IC anterior puede ser convertido a una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del

25 mismo, particularmente, una sal de adición de ácido tal como un clorhidrato, bromhidrato, fosfato, acetato, fumarato, maleato, tartrato, citrato, metanosulfonato o *p*-toluensulfonato.

Ahora hemos encontrado que los compuestos de la invención tienen

30 actividad como farmacéuticos, en particular como moduladores o ligandos tales como agonistas, agonistas parciales, agonistas inversos o antagonistas de los receptores CB₁. Más particularmente, los compuestos de la invención exhiben actividad como agonista de los receptores CB₁ y son útiles en terapia, especialmente para el alivio de varias condiciones de

35 dolor tales como dolor crónico, dolor neuropático, dolor agudo, dolor por cáncer, dolor causado por artritis reumatoide, migraña, dolor visceral, etc. Esta lista, sin embargo, no se interpretará como exhaustiva. Adicionalmente,

los compuestos de la presente invención son útiles en otros estados de enfermedad en los cuales se presenta, o está implicada la disfunción de los receptores CB₁. Además, los compuestos de la invención se pueden usar para tratar cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, trastornos de ansiedad, trastornos gastrointestinales y trastornos cardiovasculares.

Los compuestos de la invención son útiles como inmunomoduladores, especialmente para enfermedades autoinmunes, tales como artritis, para injertos de piel, trasplantes de órgano y necesidades quirúrgicas similares, para enfermedades del colágeno, varias alergias, para uso como agentes anti-tumor y agentes anti virales.

Los compuestos de la invención son útiles en estados de enfermedad en donde está presente o implicada en ese paradigma la degeneración o disfunción de los receptores cannabinoides. Esto puede involucrar el uso de versiones marcadas isotópicamente de los compuestos de la invención en técnicas de diagnóstico y aplicaciones de imagen tales como tomografía de emisión de positrón (PET).

Los compuestos de la invención son útiles para el tratamiento de diarrea, depresión, ansiedad y trastornos relacionados con el estrés tales como trastornos de estrés post-traumático, trastornos de pánico, trastorno de ansiedad generalizada, fobia social, y trastorno obsesivo compulsivo, incontinencia urinaria, eyaculación precoz, varias enfermedades mentales, tos, edema pulmonar, varios trastornos gastrointestinales, e.g. enfermedad de reflujo gastroesofágico, constipación, trastornos gastrointestinales funcionales tales como Síndrome de Intestino Irritable y Dispepsia Funcional, enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, daño cerebral traumático, apoplejía, cardioprotección seguida de infarto al miocardio, daño espinal y adicción a fármaco, incluyendo el tratamiento de abuso de alcohol, nicotina, opioide y otros fármacos y para trastornos del sistema nervioso simpático, por ejemplo hipertensión.

Los compuestos de la invención son útiles como un agente analgésico para uso durante anestesia general y cuidado de anestesia monitoreada. Las combinaciones de agentes con propiedades diferentes se usan

frecuentemente para alcanzar un balance de los efectos necesarios para mantener el estado anestésico (e.g. amnesia, analgesia, relajación muscular y sedación). Incluidos en esta combinación están los anestésicos inhalados, hipnóticos, ansiolíticos, bloqueadores neuromusculares y opioides.

5

En otro aspecto de la invención está el uso de un compuesto de acuerdo con La formula I, IA, IB o IC, para la inhibición de relajaciones temporales del esfínter esofágico inferior (TLESRs) y por ende, para el tratamiento o prevención del trastorno de reflujo gastroesofágico (GERD). Se ha considerado que el mecanismo más importante detrás del reflujo has been considered depende de un esfínter esofágico inferior hipotónico. Sin embargo, e.g. Holloway & Dent (1990) Gastroenterol. Clin. N. Amer. 19, pp. 517-535, ha mostrado que la mayoría de los episodios de reflujo ocurren durante las relajaciones temporales del esfínter esofágico inferior (TLESRs), i.e. relajaciones no provocadas por tragadas. En realizaciones adicionales, los compuestos de acuerdo con la presente invención son útiles para la prevención del reflujo, el tratamiento o prevención de la regurgitación, el tratamiento o prevención del asma, el tratamiento o prevención de la laringitis, el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar y para el manejo de la falla para mejorar.

Un aspecto adicional de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC, para la fabricación de un medicamento para la inhibición de las relajaciones temporales del esfínter esofágico inferior, para el tratamiento o prevención de GERD, para la prevención del reflujo, para el tratamiento o prevención de la regurgitación, el tratamiento o prevención del asma, el tratamiento o prevención de la laringitis, el tratamiento o prevención de la enfermedad pulmonar y para el manejo de la falla para mejorar.

30

Otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención de trastornos gastrointestinales funcionales, tales como dispepsia funcional (FD). Aún otro aspecto de la invención es el uso de un compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC para la fabricación de un medicamento para el tratamiento o prevención del síndrome de intestino irritable (IBS), tal como un IBS con constipación predominante, IBS con

35

diarrea predominante o IBS con movimiento de intestino alterno predominante. El síndrome de intestino irritable (IBS) y los trastornos gastrointestinales funcionales, tales como dispepsia funcional, se ilustran en Thompson WG, Longstreth GF, Drossman DA, Heaton KW, Irvine EJ, 5 Mueller-Lissner SA. C. Functional Bowel Disorders and Functional Abdominal Pain. In: Drossman DA, Talley NJ, Thompson WG, Whitehead WE, Corazziari E, eds. Rome II: Functional Gastrointestinal Disorders: Diagnosis, Pathophysiology and Treatment. 2 ed. McLean, VA: Degnon Associates, Inc.; 2000:351-432 y Drossman DA, Corazziari E, Talley NJ, 10 Thompson WG and Whitehead WE. Rome II: A multinational consensus document on Functional Gastrointestinal Disorders. Gut 45(Suppl.2), II1-1181.9-1-1999.

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquiera 15 de los compuestos de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC anteriores, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

Un aspecto adicional de la invención es un método para el tratamiento 20 de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC anterior, es administrada al paciente en necesidad de tal tratamiento.

25 Así, la invención provee un compuesto de Formula I, IA, IB o IC o sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió aquí anteriormente para uso en terapia.

En un aspect adicional, la presente invención provee el uso de un 30 compuesto de la Formula I, IA, IB o IC o una sal farmacéuticamente aceptable o solvato del mismo, como se definió aquí anteriormente en la fabricación de un medicamento para uso en terapia.

En el contexto de la presente descripción, el término "terapia" también 35 incluye "profilaxis" a menos que se hagan indicaciones específicas de lo contrario. El término "terapéutico" y "terapéuticamente" debe interpretarse consistentemente. El término "terapia" dentro del contexto de la presente

1

124

invención abarca además administrar una cantidad efectiva de un compuesto de la presente invención, para mitigar un estado de enfermedad pre-existente, agudo o crónico, o una condición recurrente. Esta definición también abarca terapias profilácticas para la prevención de condiciones recurrentes y terapia continuada para trastornos crónicos.

Los compuestos de la presente invención son útiles en terapia, especialmente para la terapia de varias condiciones de dolor que incluyen, pero no se limitan a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer, y dolor visceral.

En uso para terapia en un animal de sangre caliente tal como un humano, el compuesto de la invención puede ser administrado en la forma de una composición farmacéutica convencional por cualquier ruta incluyendo oralmente, intramuscularmente, subcutáneamente, tópicamente, intranasalmente, intraperitonealmente, intratorácicamente, intravenosamente, epiduralmente, intratecalmente, intracerebroventricularmente y mediante inyección en las articulaciones.

En una realización de la invención, la ruta de administración puede ser oral, intravenosa o intramuscular.

La dosis dependerá de la ruta de administración, la severidad de la enfermedad, edad y peso del paciente o otros factores considerados normalmente por el médico tratante, al determinar el régimen individual y el nivel de dosis más apropiado para un paciente particular.

Para preparar las composiciones farmacéuticas a partir de los compuestos de esta invención, los vehículos inertes, farmacéuticamente aceptables pueden ser sólidos o líquidos. Las preparaciones en forma sólida incluyen polvos, tabletas, gránulos dispersables, cápsulas, cachets, y supositorios.

Un vehículo sólido puede ser una o más sustancias, que pueden también actuar como diluyentes, agentes saborizantes, solubilizantes, lubricantes, agentes de suspensión, aglutinantes, o agentes desintegradores de tableta; también puede ser un material encapsulante.

124

En polvos, el vehículo es un sólido finamente dividido, que está en una mezcla con el compuesto de la invención o el componente activo finamente dividido. En tabletas, el componente activo está mezclado con el vehículo que tiene las propiedades de enlace necesarias en proporciones
5 adecuadas y compactados en la forma y tamaño deseados.

Para preparar composiciones de supositorio, una cera de baja fusión, tal como una mezcla de glicéridos de ácido graso y manteca de cacao es primero fundida y el ingrediente activo es dispersado en ella, por ejemplo,
10 con agitación. El mezcla homogénea fundida es luego vertida en los moldes de tamaño conveniente y se dejan enfriar y solidificar.

Vehículos adecuados son carbonato de magnesio, estearato de magnesio, talco, lactosa, azúcar, pectina, dextrina, almidón, tragacanto, metil
15 celulosa, carboximetil celulosa de sodio, una cera de baja fusión, manteca de cacao, y similares.

El término composición también pretende incluir la formulación del componente activo con material encapsulante como un vehículo que provee
20 una cápsula en la cual el componente activo (con o sin otros vehículos) está rodeado por un vehículo que está de esta forma asociado con este. Igualmente se incluyen los cachets.

Las tabletas, polvos, cachets, y cápsulas se puede usar como formas
25 de dosis sólidas para administración oral.

Las composiciones en forma líquida incluyen soluciones, suspensiones, y emulsiones. Por ejemplo, las soluciones de agua estéril o propilenglicol agua de los compuestos activos pueden ser preparaciones
30 adecuadas para administración parenteral. Las composiciones líquidas también pueden estar formuladas en solución en solución de polietilén glicol acuoso.

Las soluciones acuosas para administración oral se pueden preparar
35 disolviendo el componente activo en agua y agregando colorantes, agentes saborizantes, estabilizantes, y agentes espesantes adecuados según se desee. Las suspensiones acuosas para uso oral se pueden hacer

13

146

dispersando el componente activo finamente dividido en agua junto con un material viscoso tal como gomas sintéticas naturales, resinas, metil celulosa, carboximetil celulosa de sodio, y otros agentes de suspensión conocidos para la técnica de formulación farmacéutica.

5

Dependiendo del modo de administración, la composición farmacéutica incluirá preferiblemente de 0.05% a 99%p (por ciento en peso), más preferiblemente de 0.10 a 50%p, del compuesto de la invención, todos los porcentajes en peso con base en la composición total.

10

Una cantidad terapéuticamente efectiva para la práctica de la presente invención se puede ser determinar mediante el uso de criterios conocidos incluyendo la edad, peso y respuesta del paciente individual, e interpretada dentro del contexto de la enfermedad que está siendo tratada o

15

que está siendo prevenida por el versado en la materia.

Dentro del alcance de la invención está el uso de cualquier compuesto de la Formula I, IA, IB o IC como se definió anteriormente, para la fabricación de un medicamento.

20

También está dentro del alcance de la invención el uso de cualquier compuesto de la Formula I, IA, IB o IC para la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

25

Adicionalmente se provee el uso de cualquier compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC para la fabricación de un medicamento para la terapia de varias condiciones de dolor incluyendo, pero sin limitarse a: dolor agudo, dolor crónico, dolor neuropático, dolor de espalda, dolor por cáncer, y dolor visceral.

30

Un aspecto adicional de la invención es un método para terapia de un sujeto que sufre de cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente, por medio del cual una cantidad efectiva de un compuesto de acuerdo con la Formula I, IA, IB o IC anterior es administrada a un paciente en necesidad de

35

tal terapia.

146

44

147

Adicionalmente, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Formula I, IA, IB o IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable.

5

Particularmente, se provee una composición farmacéutica quew comprende un compuesto de la Formula I, IA, IB o IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para terapia, más particularmente para la

10

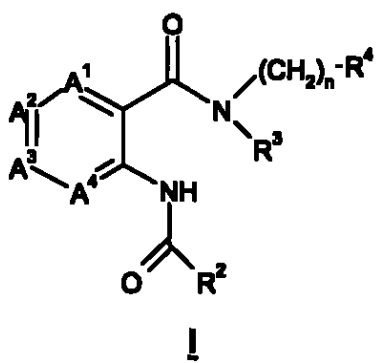
Además, se provee una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la Formula I, IA, IB o IC, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en asociación con un vehículo farmacéuticamente aceptable para uso en cualquiera de las condiciones discutidas anteriormente.

15

Otro aspecto de la invención es un método para preparar los compuestos de la presente invención.

20

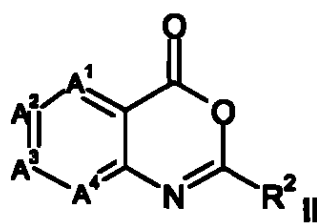
Una realización de la invención provee un método para preparar un compuesto de formula I,



25

que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula II,

147



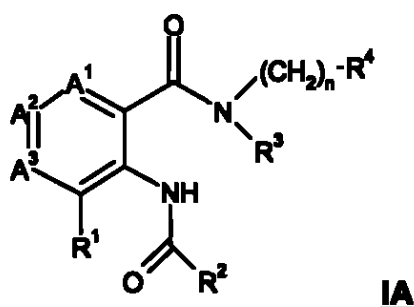
con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como una DIPEA, un solvente tal como DMF,

5

en donde $A^1, A^2, A^3, A^4, R^2, R^3, R^4$ y n son como se definieron anteriormente.

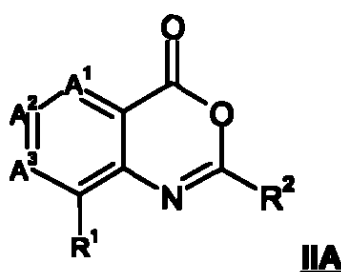
Otra realización de la invención provee un método para preparar un compuesto de formula IA,

10



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula IIA,

15

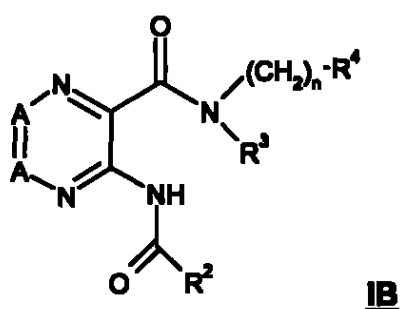


con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como DIPEA, un solvente tal como DMF,

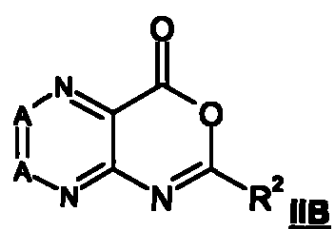
20

en donde $A^1, A^2, A^3, R^2, R^3, R^4$ y n son como se definieron anteriormente.

Otra realización de la invención provee un método para preparar un compuesto de la formula IB,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula IIB,

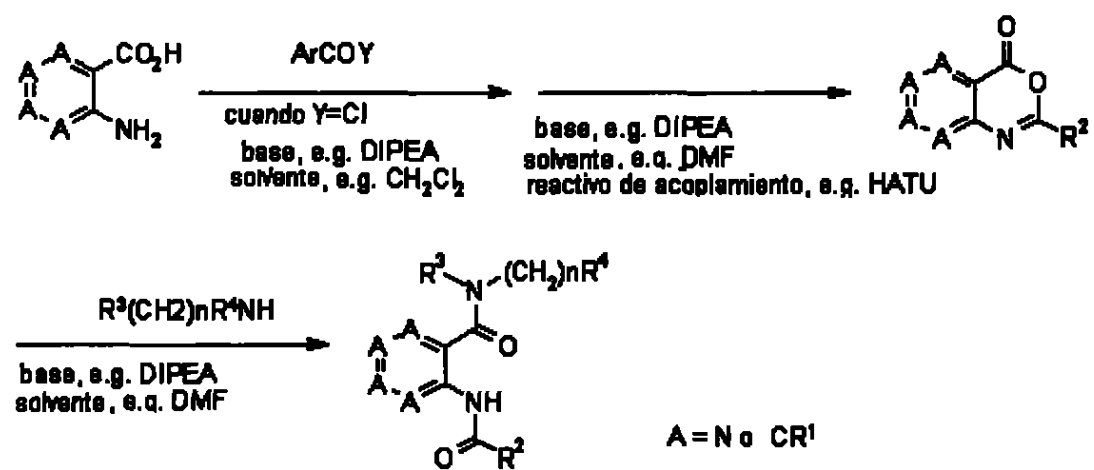


con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como DIPEA, un solvente tal como DMF,

en donde A, R^2 , R^3 , R^4 y n son como se definieron anteriormente.

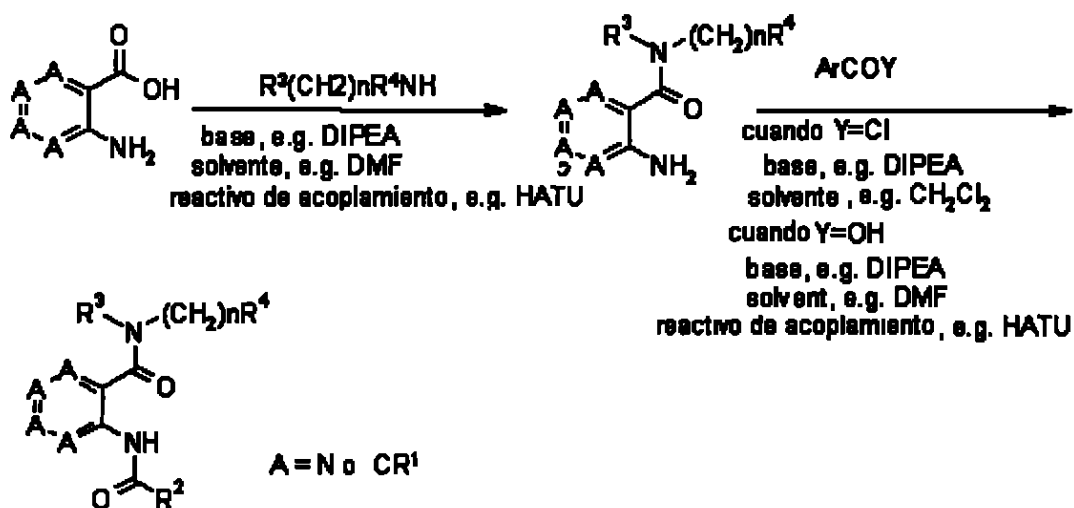
Los compuestos de la presente invención también se pueden preparar de acuerdo con las rutas sintéticas descritas en los Esquemas 1-5.

Esquema 1. Una ruta sintética usada para la síntesis de los ejemplos



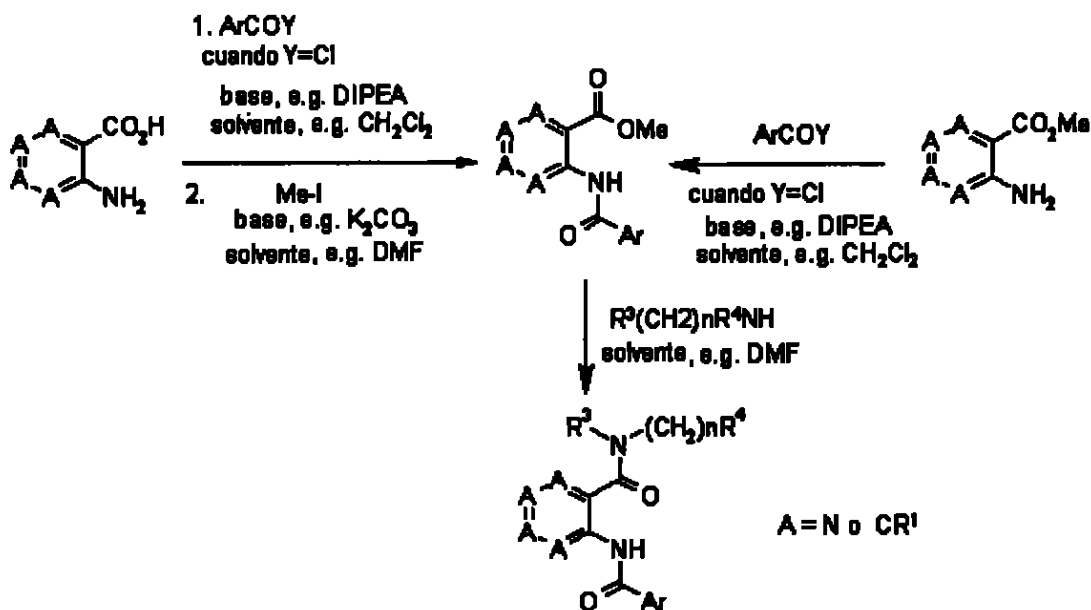
MA

Esquema 2. Una ruta sintética usada para la síntesis de los ejemplos



5

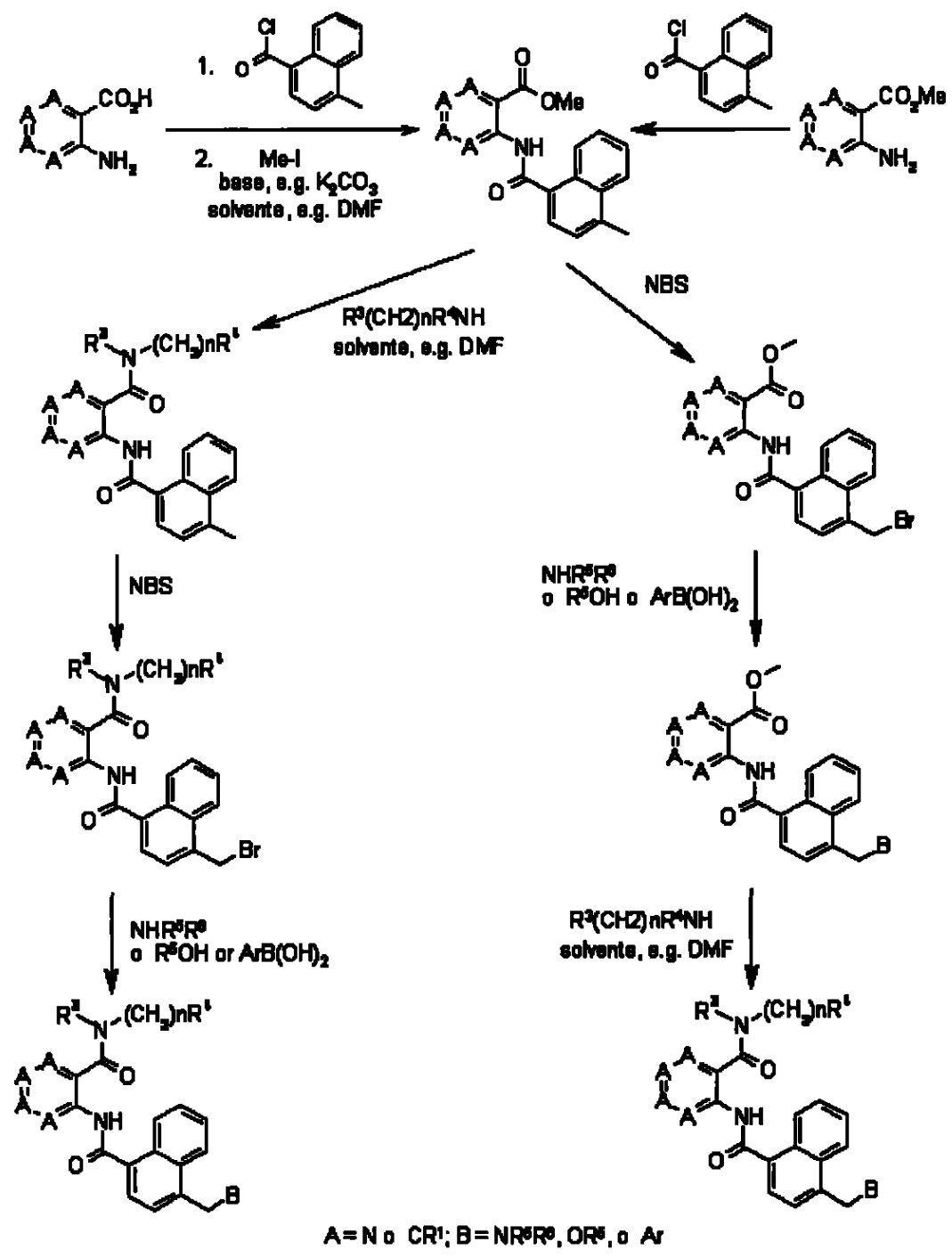
Esquema 3. Una ruta sintética usada para la síntesis de los ejemplos



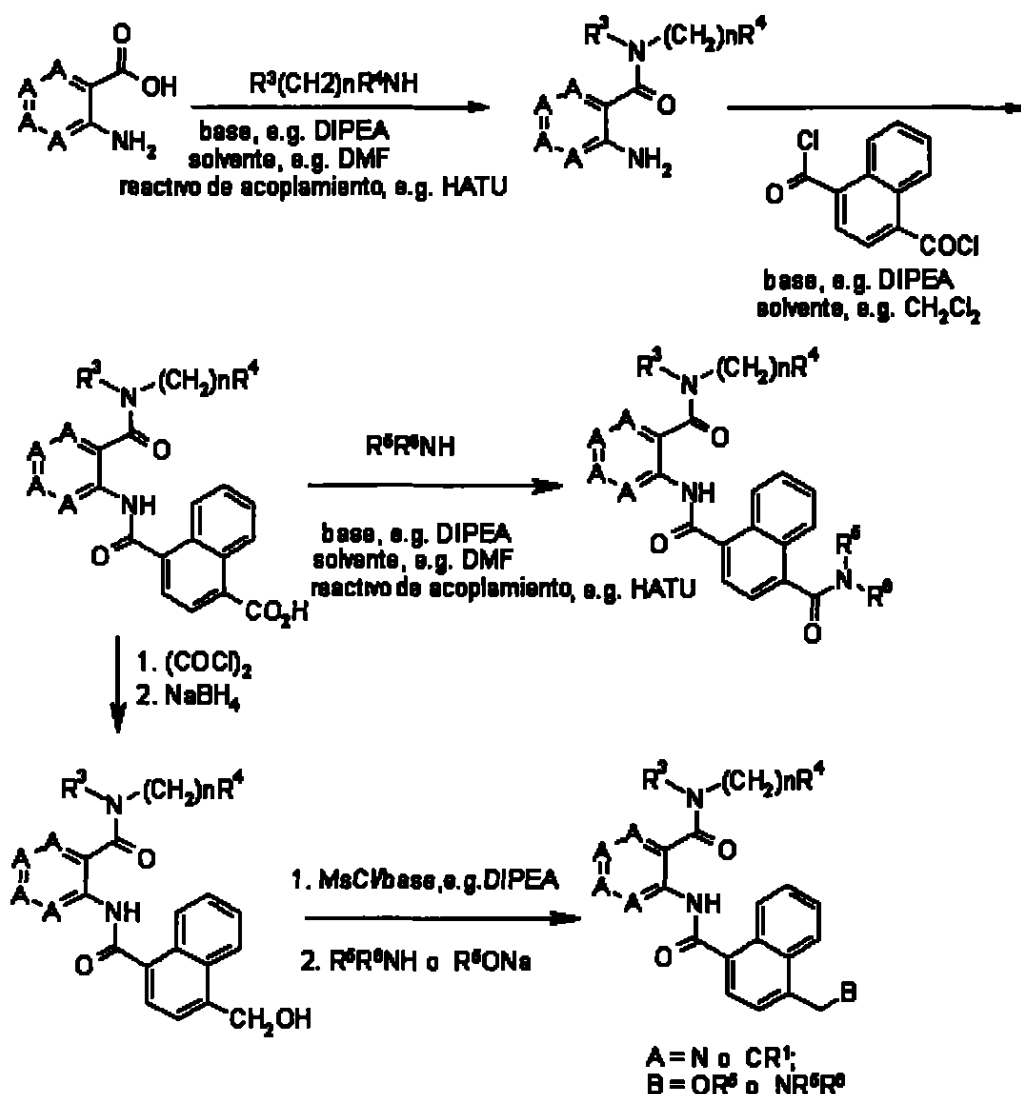
10

[Handwritten signature]

Esquema 4. Una ruta sintética usada para la síntesis de los ejemplos



Esquema 5. Una ruta sintética usada para la síntesis de los ejemplos



Evaluación Biológica

5

Enlace del receptor hCB₁ y hCB₂

Membranas del receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o receptor CB₂ humano de BioSignal (hCB₂) son descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja de punta roma de medida 25, diluidas en el amortiguador de enlace canabinoide (Tris 50 mM, EDTA 2.5 mM, MgCl₂ 5 mM, y 0.5 mg/mL de BSA libre de ácido graso, pH 7.4) y alícuotas que contienen la cantidad apropiada de proteína son distribuidas en placas de 96 agujeros. Los IC₅₀ de los compuestos de la invención en hCB₁ y hCB₂ son evaluados a partir de curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos hechas con ³H-CP55,940 de 20000 a 25000 dpm por agujero (0.17-

0.21 nM) en un volumen final de 300 μ l. El enlace total y no específico se determinan en la ausencia y presencia de 0.2 μ M de HU210 respectivamente. Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas a través de Unifiltros GF/B (pre-enjuagados en 0.1% de polietilenimina) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 mL de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, 0.5 mg de BSA pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55 °C. La radiactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de adicionar 65 μ l/agujero de líquido de cintilación MS-20.

10

Enlace de GTP γ S a hCB₁ y hCB₂

Membranas del receptor CB₁ humano de Receptor Biology (hCB₁) o receptor CB₂ humano (BioSignal) son descongeladas a 37 °C, pasadas 3 veces a través de una aguja de punta roma de medida 25 y diluidas en el amortiguador de enlace de GTP γ S (Hepes 50 mM, NaOH 20 mM, NaCl 100 mM, EDTA 1 mM, $MgCl_2$ 5 mM, pH 7.4, 0.1% de BSA). Los EC₅₀ y E_{max} de los compuestos de la invención son evaluados a partir de curvas de respuesta a la dosis de 10 puntos hechas en 300 μ l con la cantidad apropiada de proteína de membrana y 100000-130000 dpm de GTP γ S³⁵ por agujero (0.11 –0.14 nM). El enlace basal y máximo estimulado es determinado en la ausencia y presencia de Win 55,212-2 1 μ M (hCB₂) o 10 μ M (hCB₁) respectivamente. Las membranas son pre-incubadas por 5 minutos con GDP 56.25 μ M (hCB₂) o 112.5 μ M (hCB₁) antes de la distribución en placas (GDP final 15 μ M (hCB₂) o 30 μ M (hCB₁)). Las placas son vorticeadas e incubadas por 60 minutos a temperatura ambiente, filtradas sobre Unifiltros GF/B (pre-enjuagados en agua) con el cosechador Tomtec o Packard usando 3 ml de amortiguador de lavado (Tris 50 mM, $MgCl_2$ 5 mM, NaCl 50 mM, pH 7.0). Los filtros son secados por 1 hora a 55 °C. La radiactividad (cpm) es contada en un TopCount (Packard) después de agregar 65 μ l/agujero de líquido de cintilación MS-20. Se realizan estudios reversos de antagonista de la misma forma, excepto que (a) se hace una curva de respuesta a la dosis en la presencia de una concentración constante de antagonista, o (b) se hace una curva de respuesta a la dosis en la presencia de una concentración constante de agonista.

35

~~51~~
154

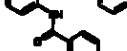
S

10

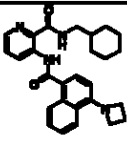
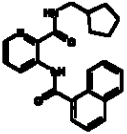
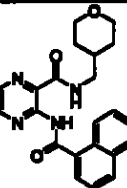
15

20

La siguiente tabla muestra ciertas actividades biológicas para algunos de los compuestos ejemplificados.

COMPUESTO	Estructuras	KI (hCB1) (nM)	EC50 (hCB1) (nM)	E _{max} (hCB1) (%)
Ejemplo 80		221	1227	75

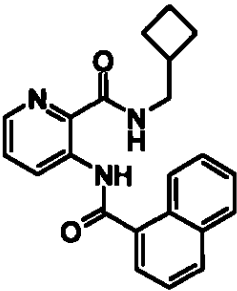
~~15A~~

Ejemplo 171		57	217	71
Ejemplo 13		12	46	105
Ejemplo 43		181	907	112

EJEMPLOS

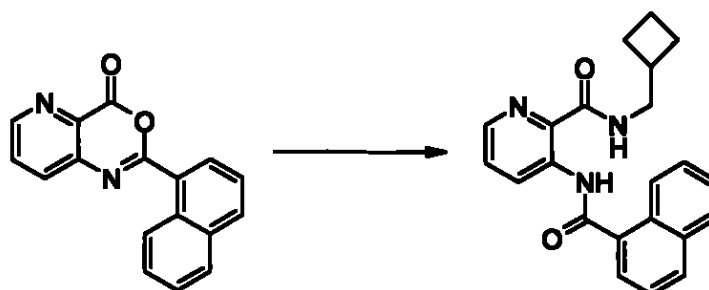
La invención se describirá mejor en más detalle mediante los
siguientes Ejemplos que describen los métodos mediante los cuales los
compuestos de la presente invención se pueden preparar, purificar, analizar
y probar biológicamente, y que no deben interpretarse como limitantes de la
invención.

Ejemplo 1
N-(Ciclobutilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida



Paso A. N-(ciclobutilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-
piridinocarboxamida

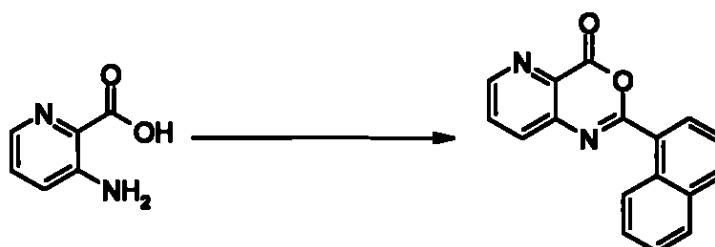
53
156



Una solución de 2-(1-naftalenil)-H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.365 mmol, ver Paso B para su preparación) en DMF (2 mL) se trató con
5 ciclobutano metilamina (0.1 mL, 5.3 M en MeOH, 0.53 mmol) a 0 °C. La mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente. Después de evaporación de los solventes, el residuo fue purificado mediante MPLC usando Hex/EtOAc (9:1) para dar el compuesto del título (156 mg, 83%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.69-1.78 (m, 2 H), 1.81-1.91 (m, 2 H), 1.99-2.07 (m, 2 H), 2.51-2.62 (m, 1 H), 3.34 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.52-7.59 (m, 4 H), 7.87-7.89 (m, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H), 8.03-8.05 (m, 1 H), 8.30-8.35 (m, 1 H), 8.42-8.45 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0. Anal. (C, H, N) calc para C₂₂H₂₁N₃O₂+0.30CH₃OH: C 72.58, H 6.06, N 11.39; encontrado C 72.58, H 5.86, N 11.30.

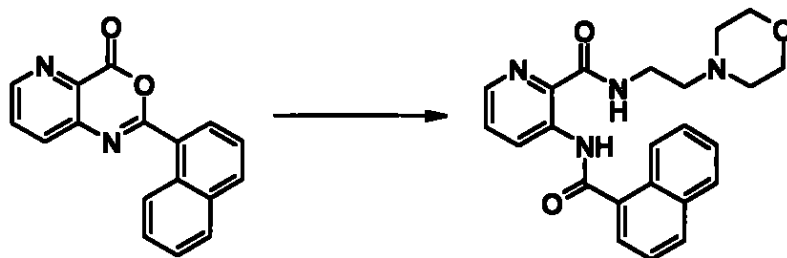
15

Paso B. 2-(1-naftalenil)-H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona



Se agregó cloruro de 1-naftalencarbonilo (400 mg, 2.1 mmol) en CH₂Cl₂ (2
20 mL) a una solución de ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (277 mg, 2.0 mmol) y DIPEA (284 mg, 2.2 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se dejó agitar durante la noche a temperatura ambiente, y entonces se trató con DIPEA (284 mg, 2.2 mmol) y HATU (837 g, 2.2 mmol). Después de agitación por 1 h a temperatura ambiente, la mezcla de reacción fue
25 calentada a 50 °C para dar el compuesto del título que se usó en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 274.79.

156

Ejemplo 2***N*-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida**

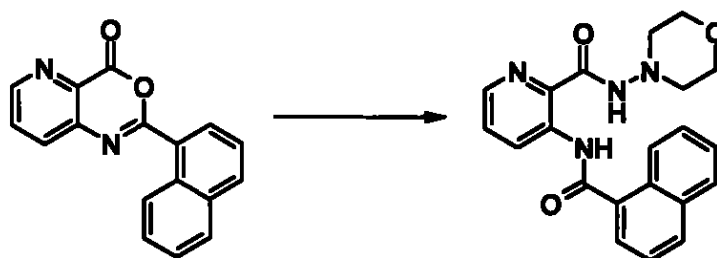
5

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.67 mL, 3.8 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 4-morfolinetanamina (0.15 mL, 1.17 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante

10 HPLC de fase reversa (68 mg, 47 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 2.47-2.54 (m, 4 H), 2.60 (t, $J=6.15$ Hz, 2 H), 3.46-3.55 (m, 2 H), 3.73-3.75 (m, 4 H), 7.51-7.60 (m, 4 H), 7.89-7.92 (m, 2 H), 7.97-7.99 (m, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.39$, 1.51 Hz, 1 H), 8.53-8.55 (m, 1 H), 8.72-8.78 (m, 1 H), 9.41 (dd, $J=8.59$, 1.51 Hz, 1 H), 12.80-12.86 (br s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 405.0; Anal. Calc para
15 $\text{C}_{23}\text{H}_{24}\text{N}_4\text{O}_3 + 0.2 \text{CH}_3\text{CN} + 0.6 \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} + 0.7 \text{H}_2\text{O}$: C, 59.85; H, 5.43; N, 11.92. Encontrado: C, 59.75; H, 5.35; N, 11.90.

Ejemplo 3***N*-4-morfolinil-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida**

20



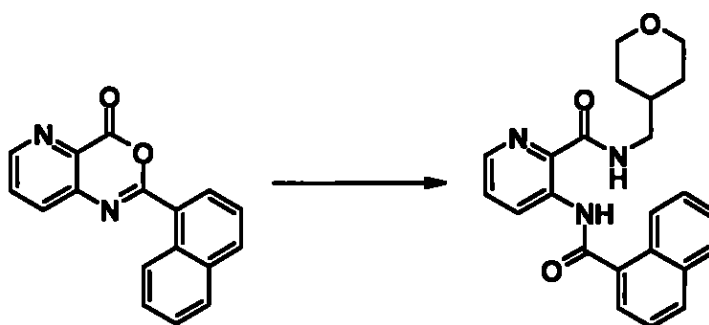
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.67 mL, 3.8 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 4-morfolin amina (0.12 mL, 1.17 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante
25 HPLC de fase reversa (37 mg, 21 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 2.87-

2.89 (m, 4 H), 3.74-3.77 (m, 4 H), 7.54-7.64 (m, 4 H), 7.90-7.92 (m, 1 H), 7.95-7.97 (m, 1 H), 8.05-8.07 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.42-8.44 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.65 (br s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 377.0; Anal. Calc para $C_{21}H_{20}N_4O_3 + 0.2 H_2O$: C, 66.37; H, 5.41; N, 14.74. Encontrado: C, 66.46; H, 5.35; N, 14.63.

Ejemplo 4

3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida

10



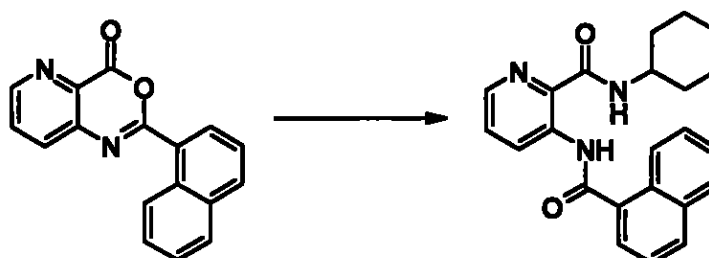
15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A ene. Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (122 mg, 0.446 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-metanamina (62 mg, 0.535 mmol) se produjo el compuesto del título (139 mg, 90 %). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 0.98 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.56 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.25 (t, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.54 (m, 4H), 7.90 (m, 2H), 7.98 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.28 (dd, $J = 8.4, 1.6$ Hz, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.41 (dd, $J = 8.4, 0.8$ Hz, 1H), 12.87 (s, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ = 390.2; Anal. Calc para $C_{23}H_{23}N_3O_3$: C, 70.93; H, 5.95; N, 10.79. Encontrado: C, 70.82; H, 5.92; N, 10.64.

20

Ejemplo 5

N-ciclohexil-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida

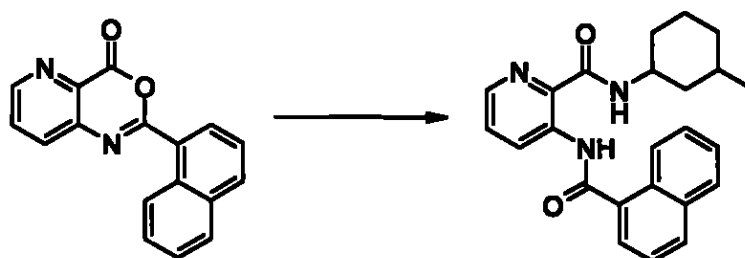
25



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (1.02 mL, 5.8 mmol), 2-(1-naftalenil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (150 mg, 0.55 mmol), y ciclohexilamina (0.19 mL, 1.65 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (68 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.18-1.43 (m, 5 H), 1.59-1.66 (m, 1 H), 1.74-1.90 (m, 4 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 7.54-7.61 (m, 4 H), 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.94-7.97 (m, 1 H), 8.05-8.07 (m, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 374.0; Anal. Calc para C₂₃H₂₃N₃O₂: C, 73.97; H, 6.21; N, 11.25. Encontrado: C, 74.14; H, 6.30; N, 11.33.

Ejemplo 6

N-(3-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida



15

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 3-metilciclohexilamina (0.3 mL, 2.2 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (24 mg, 13 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.82-1.04 (m, 5 H), 1.19-1.79 (m, 6 H), 1.87-1.92 (m, 1 H), 3.74-3.81 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.94-7.98 (m, 1 H), 8.05-8.08 (m, 1 H), 8.34-8.37 (m, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 9.27-9.31 (m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0; Anal. Calc para C₂₄H₂₅N₃O₂ + 0.2 CH₃OH + 0.1 H₂O: C, 73.46; H, 6.62; N, 10.62. Encontrado: C, 73.47; H, 6.46; N, 10.48.

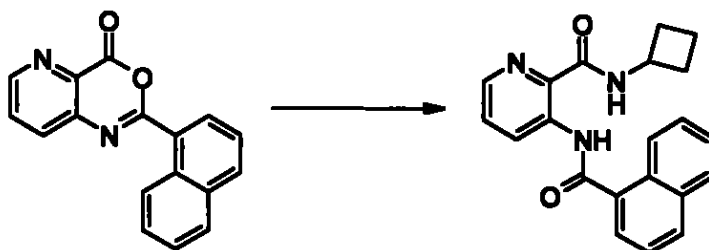
25

Ejemplo 7

N-ciclobutil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida

30

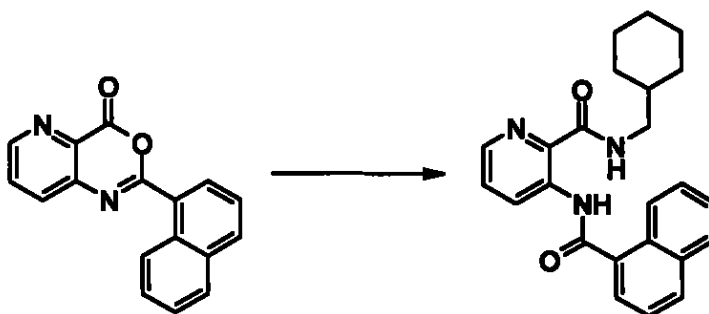
160



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-
 naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y
 ciclobutilamina (0.2 mL, 2.16 mmol) se produjo el compuesto del título como
 su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (20
 mg, 12 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.71-1.80 (m, 2 H), 2.07-2.18 (m, 2
 H), 2.27-2.34 (m, 2 H), 4.38-4.47 (m, 1 H), 7.54-7.63 (m, 4 H), 7.89-7.91 (m,
 1 H), 7.94-7.98 (m, 1 H), 8.06-8.08 (m, 1 H), 8.38 (dd, $J=4.49$, 1.32 Hz, 1 H),
 8.42-8.44 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.49$, 1.32 Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 346.0;
 Anal. Calc para $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2 + 0.1 \text{ H}_2\text{O}$: C, 72.65; H, 5.57; N, 12.10.
 Encontrado: C, 72.63; H, 5.65; N, 12.02.

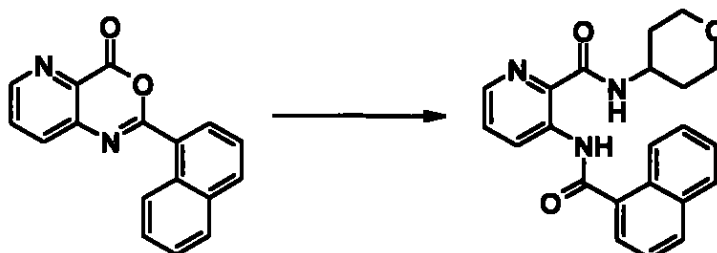
15 Ejemplo 8

***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida**



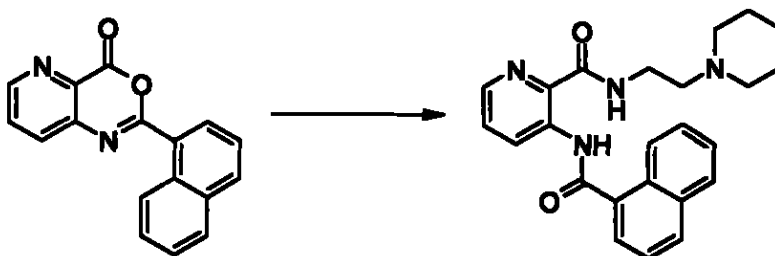
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-
 naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (129 mg, 0.47 mmol), y
 ciclohexanometilamina (261 mg, 2.3 mmol) se produjo el compuesto del
 título (172 mg, 95 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.90-1.00 (m, 2 H),
 1.13-1.28 (m, 3 H), 1.52-1.75 (m, 6 H), 3.16 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 7.55-7.61
 (m, 4 H), 7.88-7.90 (m, 1 H), 7.94-7.96 (m, 1 H), 8.05-8.07 (m, 1 H), 8.36 (dd,
 $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H), 8.41-8.43 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H).
 MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ = 388.0.

162

Ejemplo 9**3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridinocarboxamida**

5

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.2 mL, 1.08 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 4-tetrahidropirranamina (109 mg, 1.08 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (33 mg, 18 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.81-1.88 (m, 2 H), 3.44-3.50 (m, 2 H), 3.90-3.96 (m, 2 H), 3.98-4.07 (m, 1 H), 7.56-7.62 (m, 3 H), 7.88-7.90 (m, 1 H), 7.93-7.97 (m, 1 H), 8.05-8.07 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.49, 1.17$ Hz, 1 H), 8.40-8.45 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.17$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 376.3; Anal. Calc para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.2 \text{ CH}_3\text{OH}$: C, 69.83; H, 5.75; N, 11.00. Encontrado: C, 69.87; H, 5.57; N, 10.93.

Ejemplo 10**3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-N-[2-(1-piperidinilo)etil]-2-piridinocarboxamida**

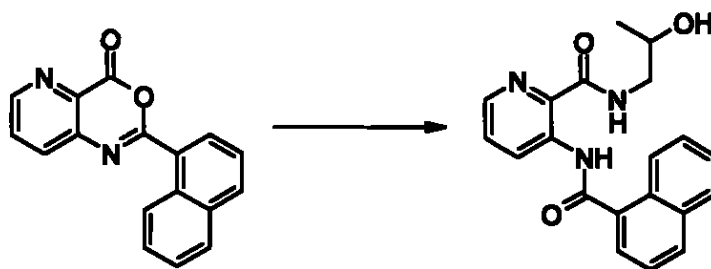
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.4 mL, 2.2 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (200 mg, 0.73 mmol), y 1-(2-aminoetil)piperidina (0.32 mL, 2.2 mmol) se produjo

162

el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (122 mg, 38 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.22-1.85 (m, 7 H), 2.81-2.96 (m, 2 H), 3.53-3.78 (m, 5 H), 7.49-7.66 (m, 4 H), 7.86-7.94 (m, 2 H), 8.04 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 8.34-8.41 (m, 2 H), 9.20 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 403.3.

Ejemplo 11

N-(2-hidroxiopropil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida



10

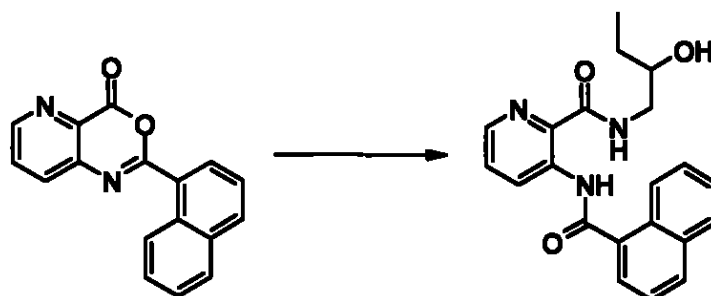
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.1 mL, 1.1 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-one (100 mg, 0.36 mmol), y 1-amino-2-propanol (0.2 mL, 2.2 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (78 mg, 47 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.14 (d, $J=6.25$ Hz, 3 H), 3.23 (dd, $J=13.57, 7.32$ Hz, 1 H), 3.40 (dd, $J=13.57, 4.20$ Hz, 1 H), 3.86-3.92 (m, 1 H), 7.52-7.61 (m, 4 H), 7.89 (dd, $J=7.03, 1.17$ Hz, 1 H), 7.92-7.96 (m, 1 H), 8.05 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 8.35 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.41-8.43 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 12.90 (d, $J=9.96$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 350.3; Anal. Calc para $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.1 \text{CF}_3\text{COOH}$: C, 67.25; H, 5.34; N, 11.65. Encontrado: C, 67.39; H, 5.45; N, 11.52.

20

Ejemplo 12

N-(2-hidroxibutil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida

25

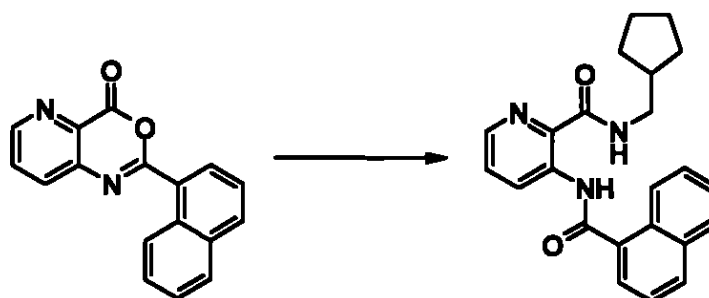


162

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.1 mL, 1.1 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 1-amino-2-butanol (96 mg, 1.1 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (38 mg, 22 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.93 (t, J=7.42 Hz, 3 H), 1.38-1.53 (m, 2 H), 3.22 (dd, J=13.67, 7.62 Hz, 1 H), 3.46 (dd, J=13.67, 3.91 Hz, 1 H), 3.58-3.64 (m, 1 H), 7.52-7.61 (m, 4 H), 7.88 (dd, J=7.03, 1.17 Hz, 1 H), 7.92-7.95 (m, 1 H), 8.04-8.06 (m, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.40-8.43 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H) $^+$ 364.2; Anal. Calc para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.4 \text{CF}_3\text{COOH} + 0.1 \text{H}_2\text{O}$: C, 63.73; H, 5.30; N, 10.23. Encontrado: C, 63.75; H, 5.25; N, 9.99.

Ejemplo 13

N-(ciclopentilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida

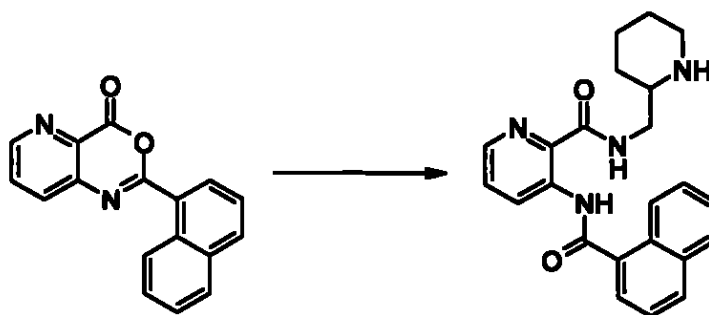


15

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (0.2 mL, 1.1 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y ciclopentanometilamina (0.33 mL, 1.1 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (52 mg, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.16-1.24 (m, 2 H), 1.45-1.63 (m, 4 H), 1.66-1.74 (m, 2 H), 2.05-2.17 (m, 1 H), 3.20-3.23 (m, 2 H), 7.49-7.56 (m, 4 H), 7.86 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H), 7.89-7.93 (m, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.40-8.44 (m, 1 H), 9.01-9.07 (m, 1 H), 9.23 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.89-12.93 (br.s, 1 H); MS (ESI) (M+H) $^+$ 374.2; Anal. Calc para $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_2 + 0.2 \text{H}_2\text{O}$: C, 73.27; H, 6.26; N, 11.14. Encontrado: C, 74.10; H, 6.19; N, 11.08.

Ejemplo 14

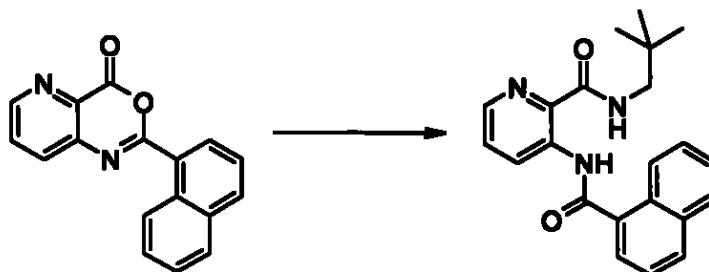
3-[(1-naftalenil)carbonil]amino]-N-(2-piperidinilmetil)-2-piridinocarboxamida



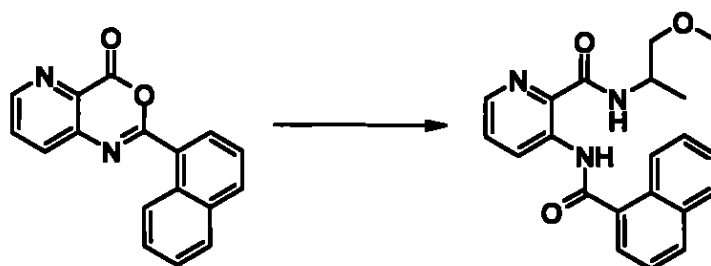
5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 2-(aminometil)piperidina (250 mg, 2.2 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (14 mg, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.43-1.64 (m, 3 H), 1.73-1.95 (m, 3 H), 2.80-2.86 (m, 1 H), 3.20-3.22 (m, 2 H), 3.48-3.67 (m, 2 H), 7.53-7.58 (m, 3 H), 7.63 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.88 (dd, J=7.23, 1.17 Hz, 1 H), 7.93-7.97 (m, 1 H), 8.04-8.06 (m, 1 H), 8.39 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.40-8.43 (d, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.2.

15 **Ejemplo 15**

N-(2,2-dimetilpropil)-3-(1-naftolamino)piridin-2-carboxamida



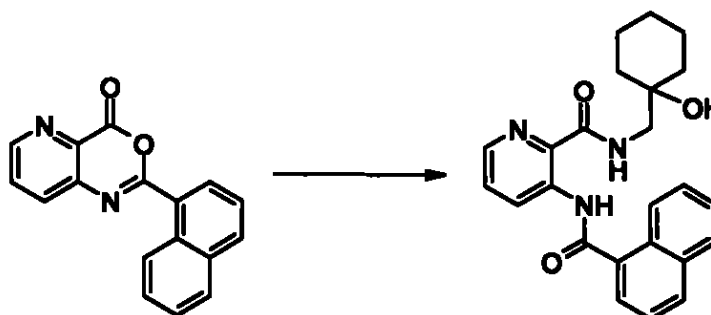
20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y (2,2-dimetilpropil)amina (174 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (49 mg, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.95 (s, 9H), 3.18 (s, 2H), 7.58 (m, 4H), 7.90 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.07 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.44 (m, 1H), 9.31 (d, J = 8.8 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 362.0.

Ejemplo 16***N*-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida**

- 5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y (2-metoxi-1-metiletil)amina (178 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (56 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 3H),
10 3.39 (s, 3H), 3.45 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.54 (m, 4H), 7.89 (m, 2H), 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.53 (m, 2H), 9.40 (dd, J = 8.4, 1.2 Hz, 1H), 12.84 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 364.0.

Ejemplo 17

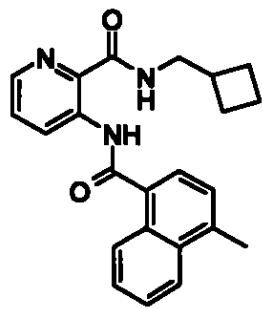
- 15 ***N*-(1-(1-hidroxiciclohexil)metil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida**



- 20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando DIPEA (129 mg, 1.0 mmol), 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 1-(aminometil)ciclohexanol (129 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (29 mg, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.13 - 1.30 (m, 1 H), 1.37 (d, J=10.15 Hz, 9 H), 3.28 (s, 2 H), 7.39 - 7.61 (m, 4 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.85 - 7.93 (m, 1 H), 7.98 (d, J=8.20 Hz, 1 H),
25 8.29 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.32 - 8.39 (m, 1 H), 9.22 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 404.0.

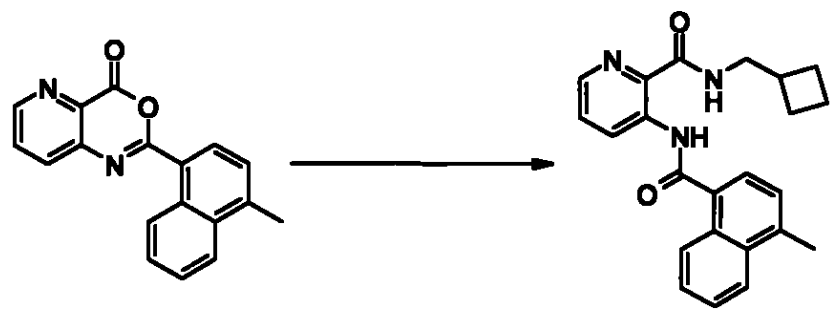
Ejemplo 18

N-(ciclobutilmetil)-3-[[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



5

Paso A. N-(ciclobutilmetil)-3-[[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



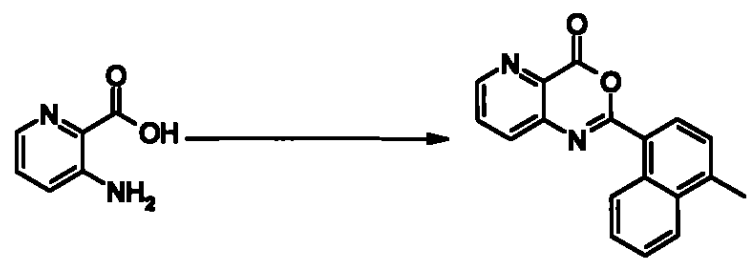
10

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (130 mg, 0.45 mmol, ver Paso B para su preparación) y ciclobutilmetilamina (0.5 mL, 5.3 M en MeOH, 2.5 mmol) se produjo el compuesto del título (105 mg, 72%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.77 (m, 2 H), 1.87 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.60 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.37 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 7.46 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.80 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 374.0.

15

20

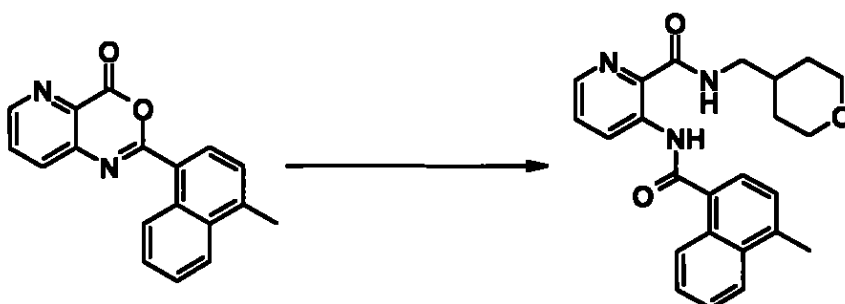
Paso B. 2-(4-metil-1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona



Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 1, una suspensión de ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (414 mg, 3.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) y DIPEA (1.25 mL, 7.2 mmol) se trató con cloruro de 4-metil-1-naftalenocarbonilo, preparado a partir de ácido 4-metil-1-naftalenocarbonílico (590 mg, 3.17 mmol) con cloruro de tionilo (4.11 g, 35 mmol), y luego con HATU (1.25 g, 3.3 mmol) en DMF (10 mL). El compuesto del título se formó y se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 19

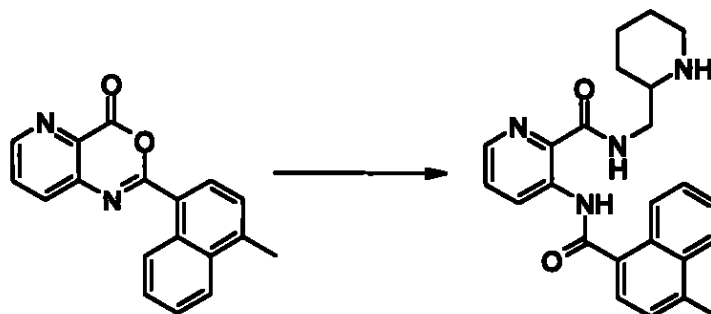
3-[[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (108 mg, 0.375 mmol) y tetrahidro-2H-piran-4-metanamina (122 mg, 1.06 mmol) se produjo el compuesto del título (75 mg, 49%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.26 (dd, J=11.91, 4.49 Hz, 1 H), 1.33 (dd, J= 11.9, 4.5 Hz, 1 H), 1.63 (m, 2 H), 1.85 (m, 1 H), 2.76 (s, 3 H), 3.24 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.90 (dd, J=11.03, 3.22 Hz, 2 H), 7.45 (m, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.79 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 404.0. Anal. (C, H, N) calc para C₂₄H₂₅N₃O₃+0.1 H₂O: C 71.13, H 6.27, N 10.37; Encontrado C 71.03, H 6.04, N 10.26.

Ejemplo 20

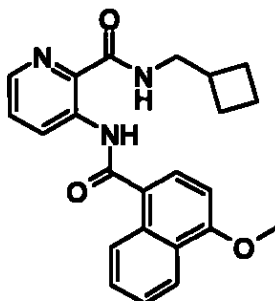
3-[(4-metil-1-naftoil)amin]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



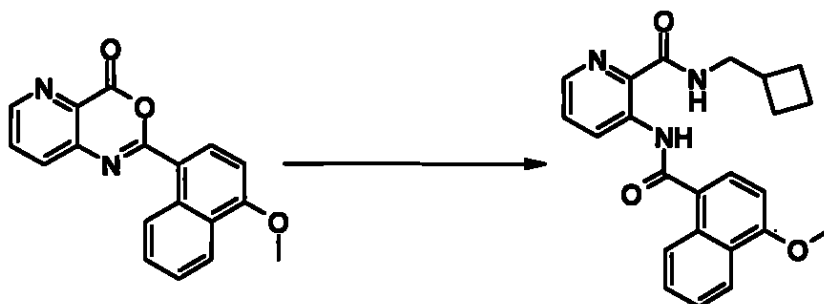
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (288 mg, 1.0 mmol) y (piperidin-2-il-metil)amina (340 mg, 3.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (195 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.58 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.58 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.61 (m, 3 H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.15 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.46 (dd, J=8.0, 0.8 Hz, 1 H), 9.28 (dd, J=8.8, 0.8 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.3.

Ejemplo 21

N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-metoxi-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida

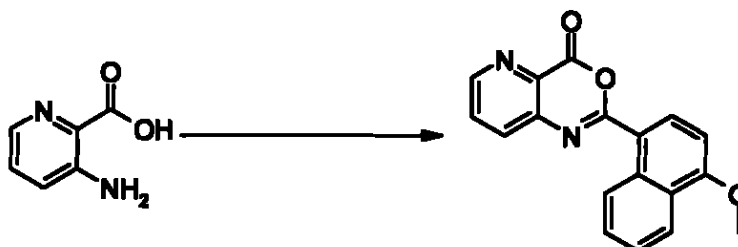


Paso A. N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-metoxi-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-
 metoxi-1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (120 mg, 0.40 mmol,
 5 ver Paso B para su preparación) y ciclobutilmetilamina (0.5 mL, 5.3 M en
 MeOH, 2.5 mmol) se produjo el compuesto del título (87 mg, 56 %). RMN ^1H
 (400 MHz, CD_3OD) δ 1.77 (m, 2 H), 1.88 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 2.61 (m, 1
 H), 3.38 (d, $J=7.23$ Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.02 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m,
 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 8.52 (m, 1 H), 9.27 (dd, $J=8.59$,
 10 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 390.0$.

Paso B. 2-(4-Metoxi-1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-one

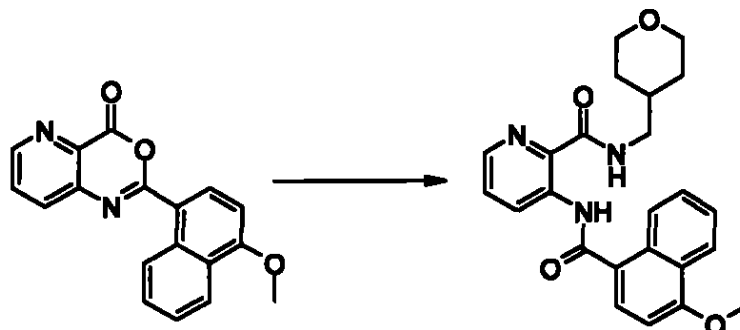


15 Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 18, usando ácido
 3-amino-2-piridincarboxílico (690 mg, 5.0 mmol), DIPEA (780 mg, 6.0
 mmol), cloruro de 4-metoxi-1-naftalenocarbonilo, preparado a partir de ácido
 4-metoxi-1-naftóico (1.0 g, 5.0 mmol) y cloruro de oxalilo (5 mL, 2.0 M en
 CH_2Cl_2 , 10 mmol), y luego HATU (2.28 g, 6.0 mmol) se produjo el compuesto
 20 del título que se usó directamente en el Paso A.

87
170

Ejemplo 22

3-[(4-metoxi-1-naftil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



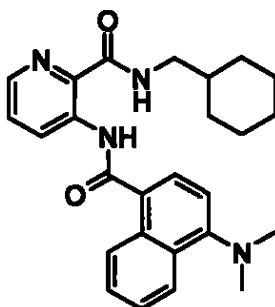
5

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (120 mg, 0.4 mmol), y tetrahidro-2H-piran-4-metanamina (210 mg, 1.8 mmol) se produjo el compuesto del título (81 mg, 48 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.31 (m, 2 H), 1.64 (dd, $J=13.08$, 1.17 Hz, 2 H), 1.87 (m, $J=7.62$, 3.51 Hz, 1 H), 3.26 (m, $J=6.83$ Hz, 2 H), 3.36 (m, 2 H), 3.91 (dd, $J=11.72$, 3.51 Hz, 2 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.33 (m, 2 H), 8.51 (d, $J=8.59$ Hz, 1 H), 9.26 (m, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 420.0$.

15

Ejemplo 23

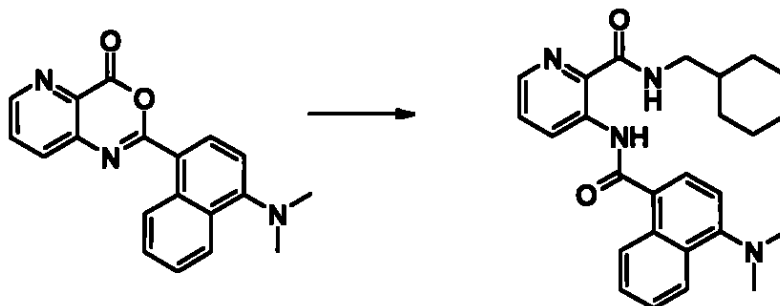
N-(Ciclohexilmetil)-3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



20

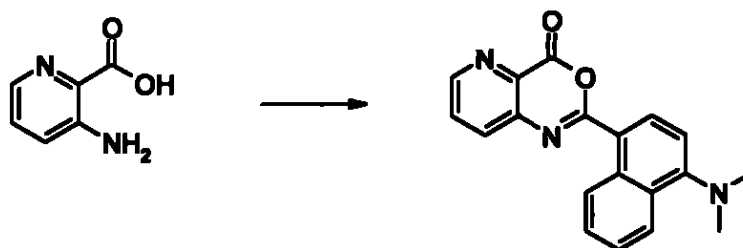
Paso A. N-(Ciclohexilmetil)-3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida

712



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (1.47 g, 4.64 mmol, ver Paso B para su preparación) y ciclohexanometilamina (174 mmol, 1.54 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (15 mg, 2 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.00 (m, 2 H), 1.21 (m, 4 H), 1.75 (m, 4 H), 3.03 (s, 6 H), 3.25 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 7.18 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.89 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.27 (m, 2 H), 8.54 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.83 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 431.0.

Paso B. 2-[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona



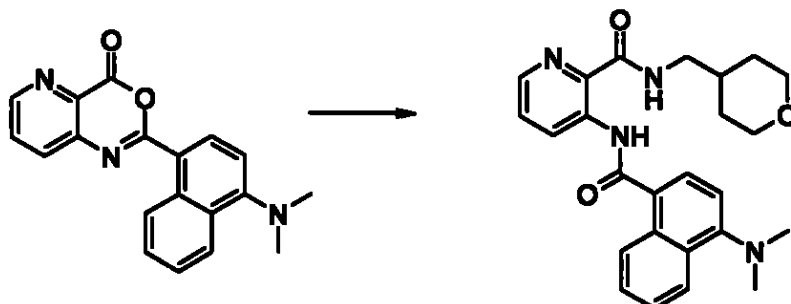
15

Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 18, usando ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (672 mg, 4.87 mmol), DIPEA (780 mg, 6.0 mmol), cloruro de 4-dimetilamino-1-naftalenocarbonilo preparado a partir de ácido 4-dimetilamino-1-naftóico (1.0 g, 4.64 mmol) y cloruro de oxalilo (3 mL, 2.0 M en CH_2Cl_2 , 6 mmol), y luego HATU (1.9 g, 5.0 mmol) se produjo el compuesto del título que se usó directamente en el Paso A.

25

Ejempl 24

3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-Il)metil]-2-piridincarboxamida



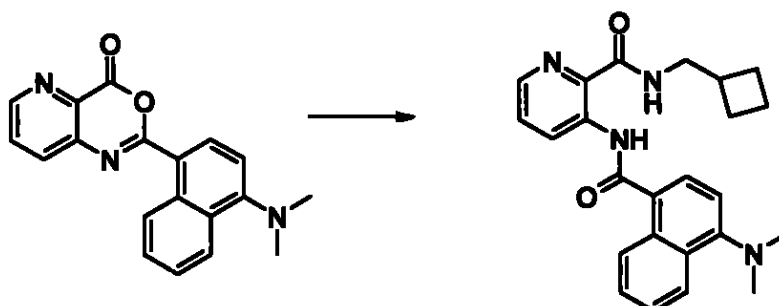
5

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (1.47 g, 4.64 mmol) y 4-aminometiltetrahidropirano (177 mg, 1.54 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (30 mg, 4 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.40 (m, 1 H), 1.68 (dd, $J=12.79$, 1.46 Hz, 2 H), 3.00 (s, 6 H), 3.32 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.99 (dd, $J=11.42$, 3.61 Hz, 2 H), 7.13 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.54 (m, 3 H), 7.88 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.26 (m, 2 H), 8.60 (m, 2 H), 9.40 (dd, $J=8.49$, 1.27 Hz, 1 H), 12.73 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 433.0.

15

Ejemplo 25

N-(ciclobutylmetil)-3-[[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida



20

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (1.47 g, 4.64 mmol) y ciclobutanometilamina (393 mg, 4.62 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (18 mg, 2 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.75 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.10 (m, 2 H), 2.59 (m, 1 H), 3.10 (s, 6 H), 3.43 (dd,

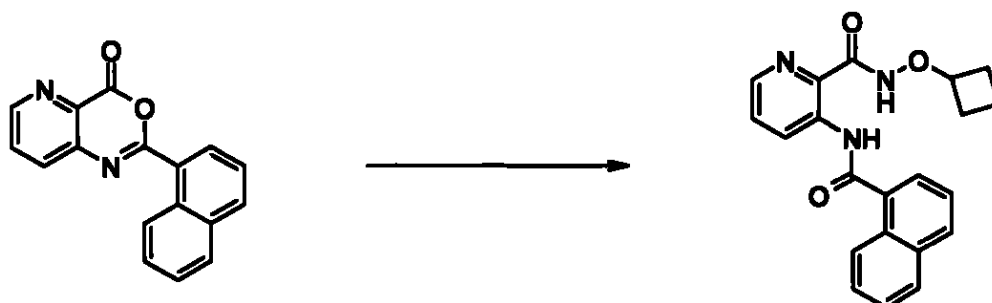
25

J=7.23, 6.25 Hz, 2 H), 7.27 (d, J=2.73 Hz, 1 H), 7.51 (m, 1 H), 7.60 (m, 2 H), 7.90 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.46 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 8.61 (m, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.3.

5

Ejemplo 26

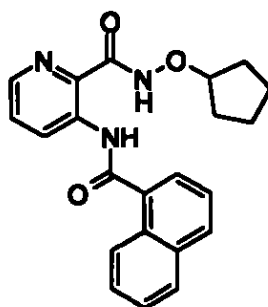
N-(Ciclobutiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida



- 10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol) y O-ciclobutilhidroxilamina (preparada como en la referencia. A. Miyake *et al J. Antibiot.* 53 (10), 1071-1085, 2000) (38 mg, 0.44 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante
- 15 HPLC de fase reversa (41 mg, 43 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.53 (m, 1 H), 1.75 (m, 1 H), 2.17 (m, 4 H), 4.51 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.03, 0.98 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 362.0. Anal. Calc para C₂₁H₁₉N₃O₃ + 3.0 TFA+5.2
- 20 MeCN+7.1 H₂O: C, 42.99; H, 5.00; N, 10.99. Encontrado: C, 43.01; H, 5.00; N, 11.00.

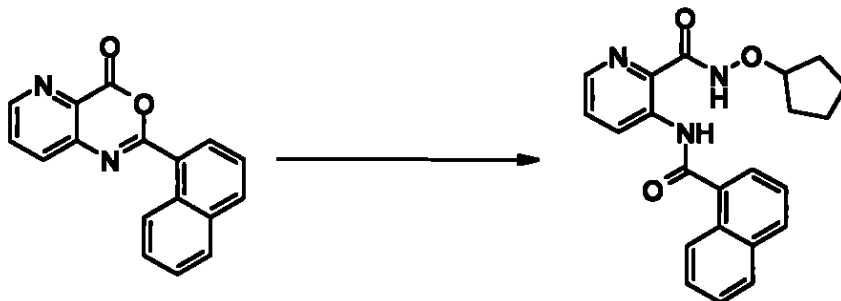
Ejemplo 27

N-(ciclopentiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida



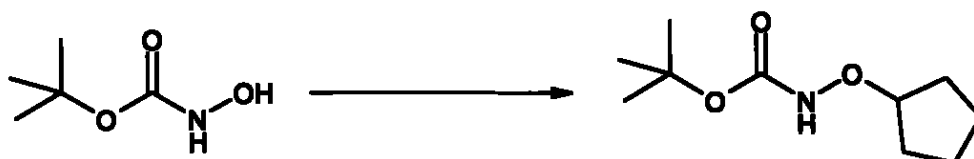
25

Paso A. N-(ciclopentiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida



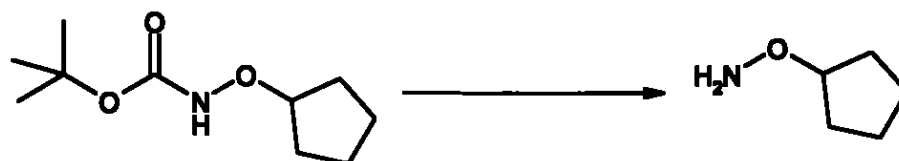
5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol), clorhidrato de O-ciclopentilhidroxilamina (66 mg, 0.48 mmol, ver Paso B & C para su preparación) y DIPEA (67 mg, 0.52 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 10 (52 mg, 67 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.57 (m, 2 H), 1.74 (m, 4 H), 1.89 (m, 2 H), 4.58 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.13, 1.07 Hz, 1 H), 7.96 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H) 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 376.0. Anal. Calc para C₂₂H₂₁N₃O₃ +0.1 TFA+ 0.1 H₂O: C, 68.61; H, 5.52; N, 10.81.
 15 Encontrado: C, 68.51; H, 5.45; N, 10.68.

Paso B. ter-butil (ciclopentiloxi)carbamato



20 Se agregó hidruro de sodio (0.88 g, 23 mmol) a una solución de N-Boc hidroxilamina (1.33 g, 10 mmol) en THF (60 mL) a 0 °C. Agitando por 30 min., se agregó bormuro de ciclopentilo (1.49 g, 10 mmol). La mezcla se calentó a reflujo por 8 h, se neutralizó con bicarbonato de sodio acuoso, se
 25 lavó con salmuera, y se secó sobre sulfato de sodio. Después de la evaporación del solvente, el residuo fue purificado mediante MPLC usando hexano/EtOAc (4:1) sobre SiO₂ para dar el compuesto del título como un aceite incoloro (0.43 g, 21%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.48 (s, 9 H), 1.56 (m, 2 H), 1.70 (m, 4 H), 1.82 (m, 2 H), 4.40 (m, 1 H), 7.01 (s, 1 H).

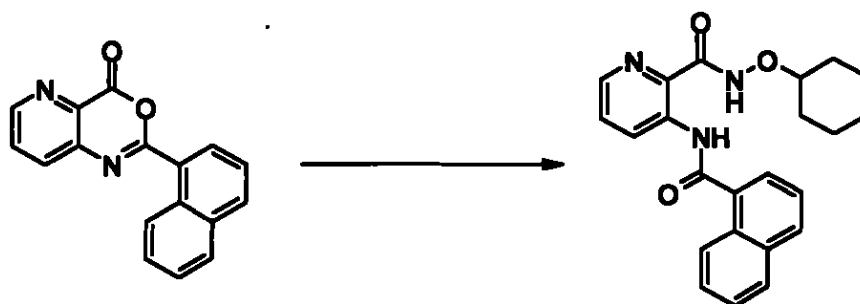
Pas C. O-Clcl pentilhidroxilamina



- 5 Se agregó cloruro de hidrógeno en dioxano (3 mL, 4 M, 12 mmol) a una solución del *ter*-butil (ciclopentiloxy)carbamato (0.43 g, 2.14 mmol) en CH₂Cl₂ (1 mL) a temperatura ambiente. Después de agitación por 2 h, la remoción de los solventes produjo el compuesto del título como su sal de HCl (0.29 g, 100%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.56 (m, 4 H), 1.74 (m, 4 H), 4.64 (m, 1 H), 10.87 (s, 3 H).
- 10

Ejemplo 28

N-(ciclohexiloxy)-3-[(1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinocarboxamida

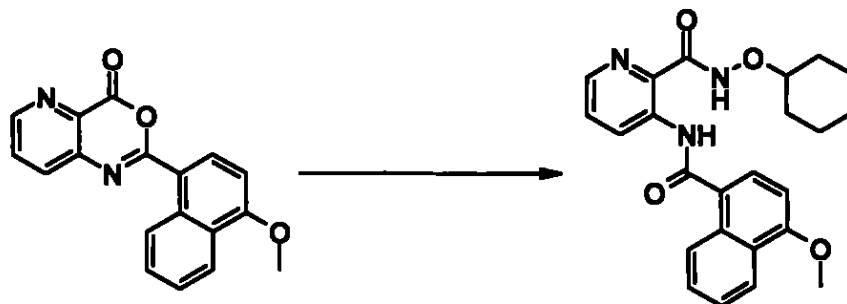


15

- 15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-one (55 mg, 0.2 mmol) y O-ciclohexilhidroxilamina (preparada como en la ref. A. Miyake *et al J. Antibiot.* 53 (10), 1071-1085, 2000) (51 mg, 0.44 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (64 mg, 78 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.26 (m, 3 H), 1.42 (m, 2 H), 1.54 (m, 1 H), 1.77 (m, 2 H), 1.98 (m, 2 H), 3.90 (m, 1 H), 7.59 (m, 4 H), 7.91 (dd, J=7.13, 1.07 Hz, 1 H), 7.97 (m, 1 H), 8.07 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H) 8.43 (m, 1 H) 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 390.0. Anal. Calc para C₂₃H₂₃N₃O₃ + 0.2 TFA: C, 68.18; H, 5.67; N, 10.19. Encontrado: C, 68.41; H, 5.72; N, 10.18.
- 20
- 25

Ejemplo 29

***N*-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metoxi-1-naftalenilcarbonyl)amino]-2-piridinacarboxamida**



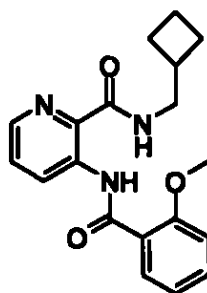
5

Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftalenil)-*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (120 mg, 0.4 mmol) y *O*-ciclohexilhidroxilamina (preparada como en la ref. A. Miyake *et al J. Antibiot.* 53 (10), 1071-1085, 2000) (205 mg, 1.8 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (91 mg, 54 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.28 (m, 3 H), 1.48 (m, 3 H), 1.79 (m, 2 H), 1.99 (m, 2 H), 3.92 (m, 1 H), 4.08 (s, 3 H), 7.01 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.93 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.32 (m, 2 H), 8.51 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 9.25 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 420.0.

15

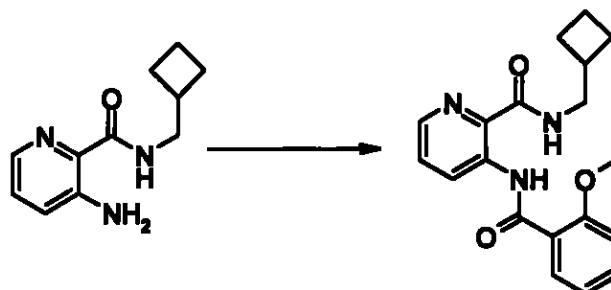
Ejemplo 30

***N*-(ciclobutilmetil)-3-[(2-metoxibenzoyl)amino]-2-piridinacarboxamida**



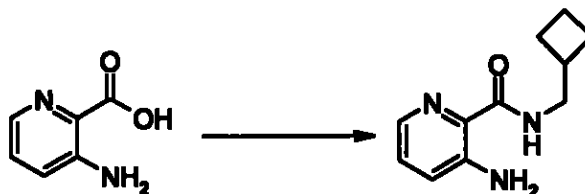
20

Paso A. *N*-(ciclobutilmetil)-3-[(2-metoxibenzoyl)amino]-2-piridinacarboxamida



Se agregó DIPEA (0.13 mL, 0.73 mmol) en una solución de 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida (87 mg, 0.43 mmol, ver Paso B para su
5 preparación) y ácido 2-metoxi-benzóico (79 mg, 0.52 mmol) en DMF (10 mL) a 0 °C. Después de agitación por 20 min., se agregó HATU (179 mg, 0.47 mmol). La mezcla de reacción se agitó por 24 h a temperatura ambiente, y luego se neutralizó con H₂O (50 mL) y se extrajo con EtOAc (2 x 50 mL). El producto crudo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el
10 compuesto del título como su sal de TFA (51 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.77-1.97 (m, 4 H), 2.06-2.14 (m, 2 H), 2.59-2.70 (m, 1 H), 3.43-3.47 (m, 2 H), 4.07 (s, 3 H), 7.06-7.10 (m, 1 H), 7.19 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 7.51-7.57 (m, 2 H), 8.00 (dd, J=7.81, 1.76 Hz, 1 H), 8.30 (dd, J=4.39, 1.46 Hz, 1 H), 8.89-8.96 (br. s., 1 H), 9.24 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.93-13.02
15 (br. s., 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 340.3.

Paso B. 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida

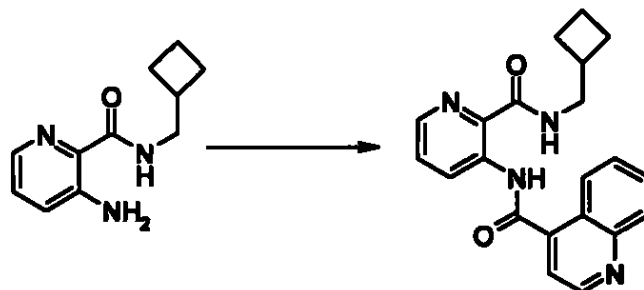


20 Se agregó HATU (3.03 g, 7.96 mmol) a una solución de ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (1.0 g, 7.24 mmol), ciclobutanometilamina (2.7 mL, 5.3 M en MeOH, 14.5 mmol), y DIPEA (3.8 g, 30 mmol) en DMF (50 mL) a temperatura ambiente. Después de 24 hr, la mezcla de reacción fue neutralizada con H₂O (100 mL), y se extrajo con EtOAc (2 x 100 mL). Las fases orgánicas
25 combinadas fueron lavadas con salmuera, y condensadas *in vacuo* para dar el compuesto del título (1.22 g, 82 %).

76
198

Ejemplo 31

***N*-[2-[[*(ciclobutilmetil)amino*]carbonil]-3-piridinilo]-4-quinolinocarboxamida**



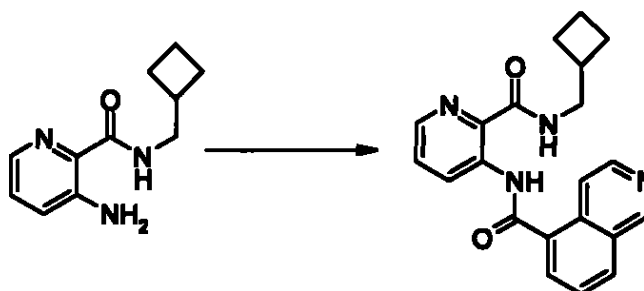
5

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (0.07 mL, 0.42), 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida (50 mg, 0.24 mmol), ácido quinolin-4-carboxílico (50 mg, 0.29 mmol), y HATU (110 mg, 0.29 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (9 mg, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.71-1.93 (m, 4 H), 2.02-2.10 (m, 2 H), 2.57-2.64 (m, 1 H), 3.38 (d, J=7.23 Hz, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.76-7.78 (m, 1 H), 7.82-7.96 (m, 2 H), 8.17-8.19 (d, 1 H), 8.41 (dd, J=4.59, 1.51 Hz, 1 H), 8.50-8.52 (m, 1 H), 9.10 (d, J=4.69 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.51 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361.2.

15

Ejemplo 32

***N*-[2-[[*(ciclobutilmetil)amino*]carbonil]-3-piridinil]-5-isoquinolinocarboxamida**



20

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (0.17 mL, 0.97), 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida (100 mg, 0.49 mmol), ácido isoquinolin-5-carboxílico (168 mg, 0.97 mmol), y HATU (369 mg, 0.97 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (97 mg, 42 %).

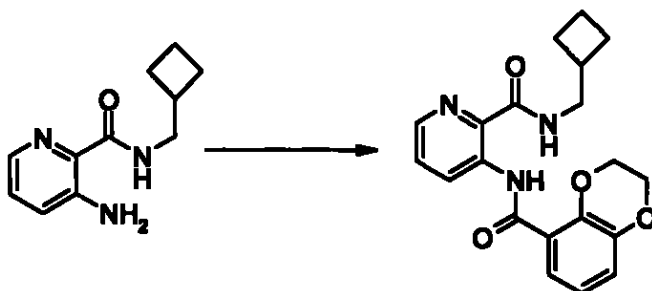
25

198

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.47-1.96 (m, 4 H), 2.02-2.10 (m, 2 H), 2.58-2.65 (m, 1 H), 3.39 (d, $J=7.23$ Hz, 2 H), 7.62 (dd, $J=8.59, 4.59$ Hz, 1 H), 8.10 (dd, $J=8.30, 7.32$ Hz, 1 H), 8.39 (dd, $J=4.59, 1.41$ Hz, 1 H), 8.59-8.64 (m, 3 H), 8.98-8.90 (m, 1 H) 9.26 (dd, $J=8.59, 1.41$ Hz, 1 H), 9.73-9.80 (br. s., 1 H);
 5 MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 361.2.

Ejemplo 33

***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[[(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-Il)carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



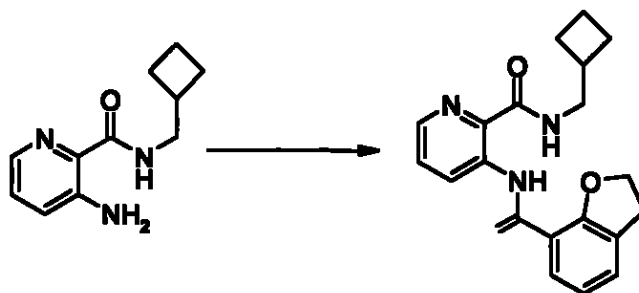
10

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (0.17 mL, 0.97), 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridinocarboxamida (100 mg, 0.49 mmol), ácido 1,4-benzodioxan-5-carboxílico (175 mg, 0.97 mmol), y
 15 HATU (369 mg, 0.97 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (90 mg, 50 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.70-1.85 (m, 4 H), 1.93-2.01 (m, 2 H), 2.53-2.62 (m, 1 H), 3.32-3.36 (m, 2 H), 4.33-3.45 (m, 4 H), 6.95 (t, $J=7.91$ Hz, 1 H), 7.07-7.10 (m, 1 H), 7.42 (dd, $J=7.81, 1.56$ Hz, 1 H), 7.62 (dd, $J=8.59,$
 20 4.41 Hz, 1 H), 8.34 (dd, $J=4.41, 1.51$ Hz, 1 H), 9.04-9.07 (m, 1 H), 9.17 (dd, $J=8.59, 1.51$ Hz, 1 H), 12.87-12.91 (br. s., 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 368.3.

Ejemplo 34

***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[[(2,3-dihidro-7-benzofuranil)carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**

25



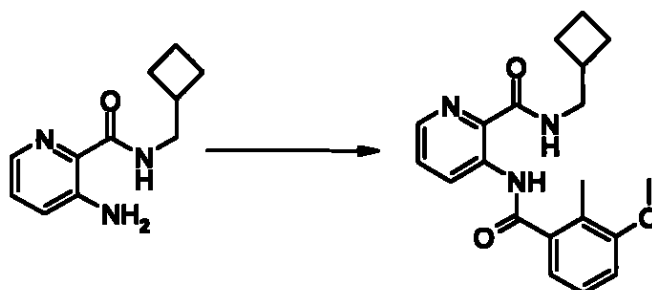
21

180

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA
 (0.17 mL, 0.97), 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida (100 mg,
 0.49 mmol), ácido 2,3-dihidrofuran-7-carboxílico (159 mg, 0.97 mmol), y
 HATU (369 mg, 0.97 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal
 5 de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (92 mg, 38
 %). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.68-1.85 (m, 4 H), 1.93-2.01 (m, 2 H),
 2.52-2.60 (m, 1 H), 3.26-3.37 (m, 4 H), 4.73 (t, J=8.79 Hz, 2 H), 6.96-6.99 (m,
 1 H), 7.46 (dd, J=7.23, 1.17 Hz, 1 H), 7.61 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.65
 (dd, J=7.81, 1.17 Hz, 1 H), 8.34 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.99-9.02 (m, 1
 10 H), 9.06 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.62 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 352.3.

Ejemplo 35

N-(ciclobutilmetil)-3-[(3-metoxi-2-metilbenzoi)amino]-2-
 piridincarboxamida



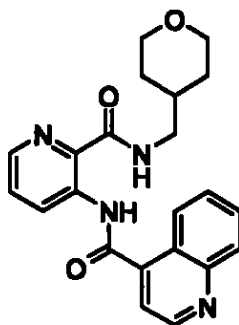
15

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA
 (0.17 mL, 0.97), 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)-2-piridincarboxamida (100 mg,
 0.49 mmol), ácido 3-metoxi-2-metilbenzoi (161 mg, 0.97 mmol), y HATU
 20 (369 mg, 0.97 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA
 después de purificación mediante HPLC de fase reversa (44 mg, 19 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.72-1.97 (m, 4 H), 2.01-2.10 (m, 2 H), 2.31 (s,
 3 H), 2.55-2.64 (m, 1 H), 3.37 (d, J=7.23 Hz, 2 H), 3.87 (s, 3 H), 7.09 (d,
 J=8.20 Hz, 1 H), 7.14-7.16 (m, 1 H), 7.28-7.32 (m, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59,
 4.49 Hz, 1 H), 8.33 (dd, J=4.49, 1.31 Hz, 1 H), 9.18 (dd, J=8.59, 1.31 Hz, 1
 25 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 354.2.

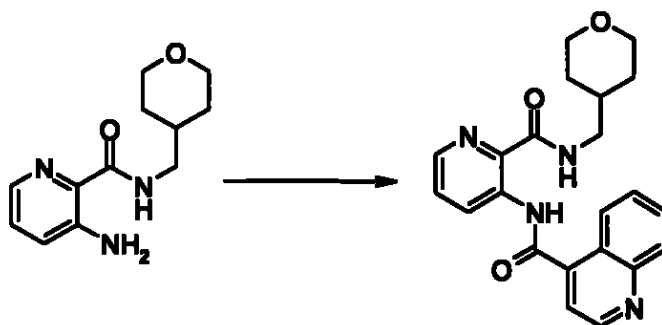
Ejemplo 36

180

***N*-(2-[[[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il]quinolin-4-carboxamida**



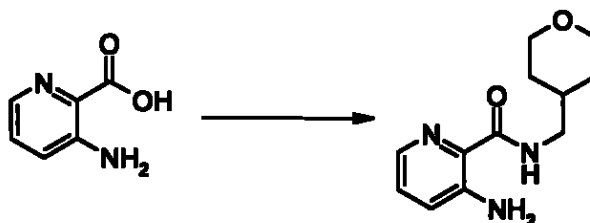
5 Paso A. *N*-(2-[[[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il]quinolin-4-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (65 mg, 0.5 mmol), 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (50 mg, 0.21 mmol, ver Paso B para su preparación), y ácido quinolin-4-carboxílico (52 mg, 0.3 mmol), y HATU (114 mg, 0.3 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (24 mg, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD)

15 δ 1.31 (m, 2 H), 1.61 (m, 2 H), 1.82 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.35 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.64 (m, 1 H), 7.90 (m, 1H), 8.06 (m, 1 H), 8.13 (m, 1 H), 8.24 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.43 (dd, J=4.4, 1.6 Hz, 1 H), 8.58 (d, J=8.0 Hz, 1H), 9.24 (dd, J=8.4, 1.6 Hz, 2H); MS (ESI) (M+H)⁺ 391.2.

20 Paso B. 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida

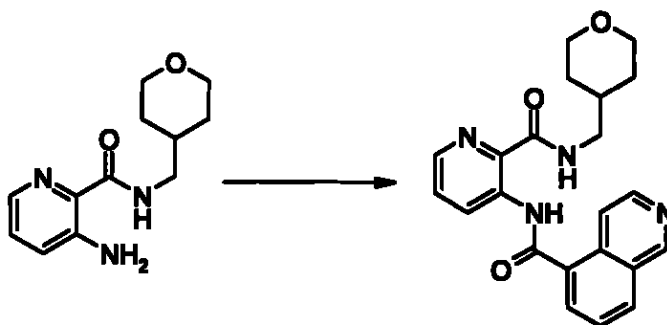


Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 30, usando HATU (1.52 g, 4.0 mmol), ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (387 mg, 3.0 mmol), tetrahidro-2H-piran-4-metanamina (456 mg, 4.0 mmol), y DIPEA (520 mg, 4.0 mmol) se produjo el compuesto del título (650 mg, 92 %).

5

Ejemplo 37

N-(2-[[[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il]isoquinolin-5-carboxamida



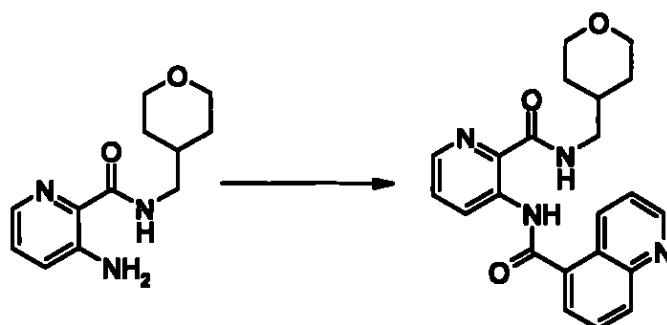
10

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (65 mg, 0.5 mmol), 3-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (50 mg, 0.21 mmol), y ácido isoquinolin-5-carboxílico (52 mg, 0.3 mmol), y HATU (114 mg, 0.3 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (25 mg, 24 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.32 (m, 2 H), 1.65 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 7.65 (m, 1H), 8.13 (m, 1 H), 8.42 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.63 (m, 3 H), 9.05 (m, 1H), 9.29 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 9.45 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 391.0.

15

Ejemplo 38

N-(2-[[[(Tetrahdro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il]quinolin-5-carboxamida



20

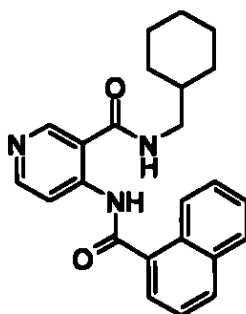
25

182

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando DIPEA (65 mg, 0.5 mmol), 3-amino-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-il-metil)piridin-2-carboxamida (50 mg, 0.21 mmol), y ácido quinolin-5-carboxílico (52 mg, 0.3 mmol), y HATU (114 mg, 0.3 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (30 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.31 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 7.63 (dd, J=8.4, 4.4 Hz, 1 H), 7.86 (dd, J=8.8, 4.8 Hz, 1H), 8.09 (m, 1 H), 8.24 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 9.10 (m, 1H), 9.28 (dd, J=8.8, 1.6 Hz, 1H), 9.37 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 391.2.

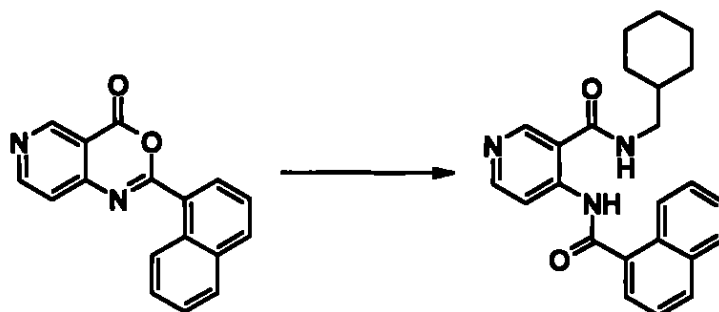
Ejemplo 39

N-(ciclohexilmetil)-4-(1-naftollamino)nicotinamida



13

Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-4-(1-naftollamino)nicotinamida

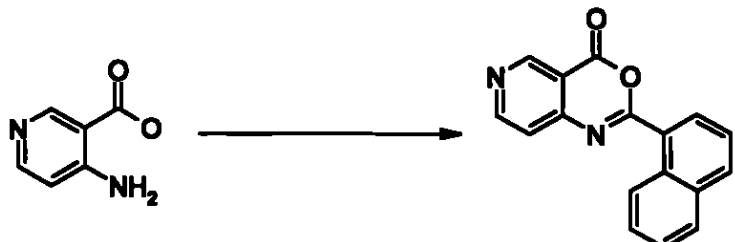


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[4,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.5 mmol, ver Paso B para su preparación) y ciclohexilmetilamina (226 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (39 mg, 16 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.99 (m, 2H), 1.23 (m, 3H), 1.63 (m, 1H), 1.76 (m, 5H), 3.22 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 7.61

84
ABP

(m, 3H), 7.98 (m, 2H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.53 (m, 1H), 8.72 (m, 1H), 9.05 (s, 1H), 9.22 (d, J = 6.8 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0.

Paso B. 2-(1-Naftil)-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-4-ona



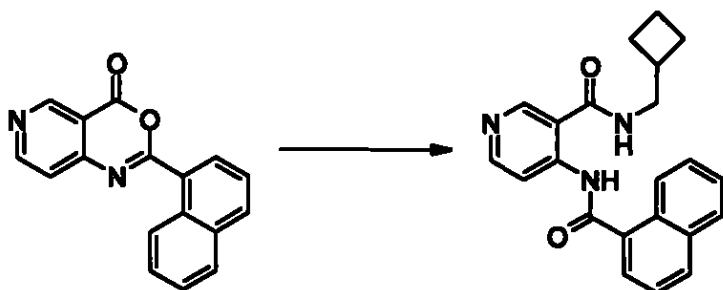
5

Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 1, usando ácido 4-aminonicotínico (138 mg, 1.0 mmol), cloruro de 1-naftalenocarbonilo (191 mg, 1.0 mmol), DIPEA (284 mg, 2.2 mmol), y luego HATU (419 mg, 1.1 mmol) se produjo el compuesto del título como una solución en DMF (6 mL) que se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 274.79.

10

Ejemplo 40

N-(ciclobutilmetil)-4-(1-naftollamino)nicotinamida

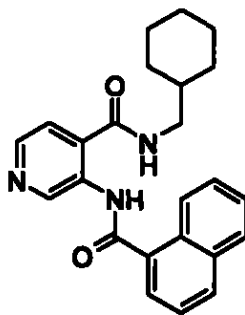
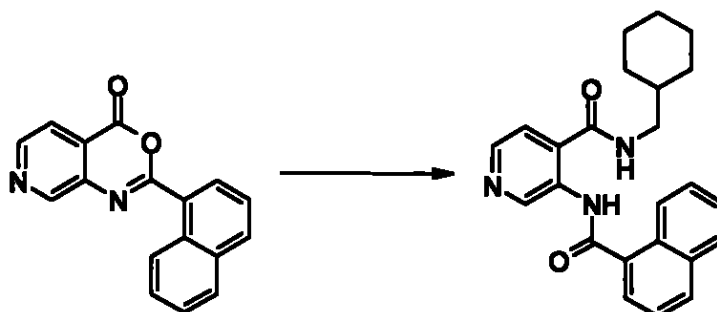


15

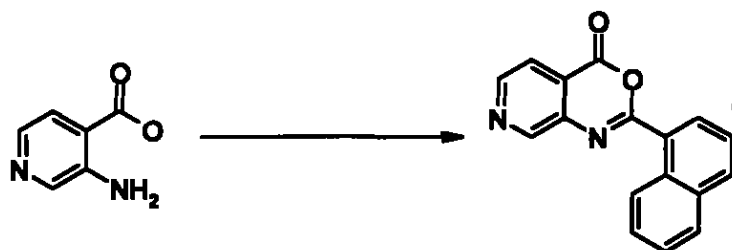
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.5 mmol) y ciclobutilmetilamina (170 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (45 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.74 (m, 2H), 1.88 (m, 2H), 2.08 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 7.62 (m, 3H), 7.94 (m, 2H), 8.09 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 9.34 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 9.39 (s, 1H), 13.10 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0.

20
25

ABP

Ejemplo 41***N*-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftolamino)isonicotinamida****5 Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftolamino)isonicotinamida**

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[3,4-*d*][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.5 mmol, ver Paso B para
10 si preparación) y ciclohexilmetilamina (226 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (55 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.99 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.70 (m, 6H), 3.22 (d, *J* = 7.2 Hz, 2H), 7.59 (m, 3H), 7.90 (dd, *J* = 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.99 (brs, 1H), 8.08 (d, *J* = 8.4 Hz,
15 1H), 8.47 (m, 1H), 8.64 (brs, 1H), 10.08 (brs, 1H); MS (ESI) (*M*+*H*)⁺ 388.1.

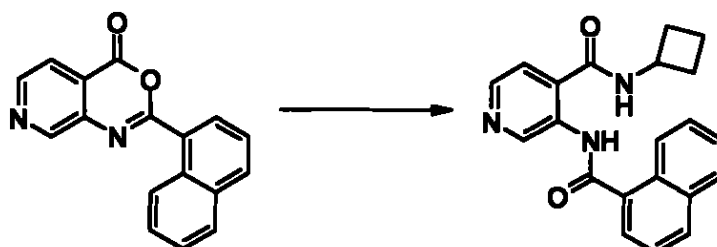
Paso B. 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[3,4-*d*][1,3]oxazin-4-ona

20 Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 1, usando ácido 3-aminoisonicotínico (138 mg, 1.0 mmol), cloruro de 1-naftalenocarbonilo (191

mg, 1.0 mmol), DIPEA (284 mg, 2.2 mmol), y luego HATU (419 mg, 1.1 mmol) se produjo el compuesto del título como una solución en DMF (6 mL) que se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 274.79.

5 Ejemplo 42

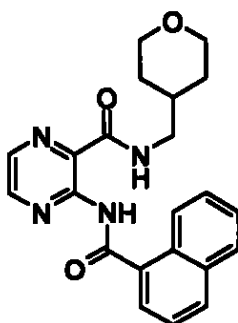
N-ciclobutil-3-(1-naftollamino)isonicotinamida



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4H-pirido[3,4-d][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.5 mmol) y ciclobutilamina (142 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (43 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.73 (m, 2H), 2.07 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 4.24 (m, 1H), 7.53 (m, 3H), 7.84 (dd, J= 7.2, 1.2 Hz, 1H), 7.88 (m, 1H), 8.0 (d, J =
15 8.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.54 (brs, 1H), 9.90 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 346.1.

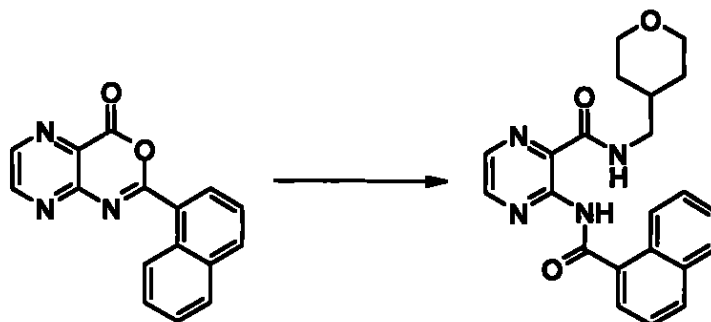
Ejemplo 43

3-(1-naftollamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)pirazín-2-carboxamida



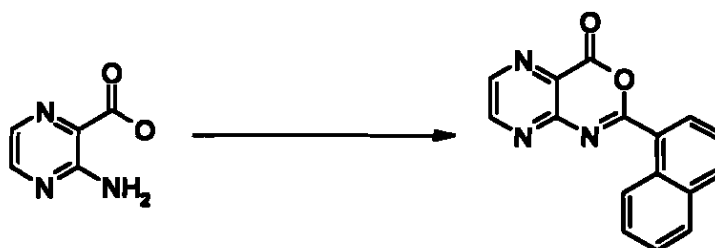
20

Paso A. 3-(1-naftollamino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il-metil)pirazín-2-carboxamida

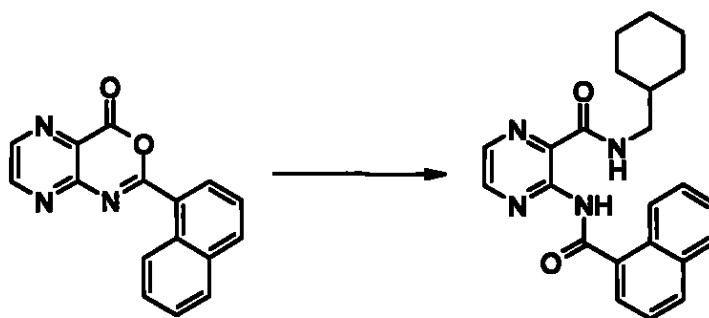


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4H-pirazino[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona (69 mg, 0.25 mmol, ver Paso B para su preparación), y tetrahidro-2H-piran-4-metanamina (115 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (12 mg, 10 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.27 (m, 2 H), 1.62 (m, 2 H), 1.88 (m, 1 H), 3.29 (m, 4 H), 3.91 (m, 2 H), 7.59 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.48 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 391.0.

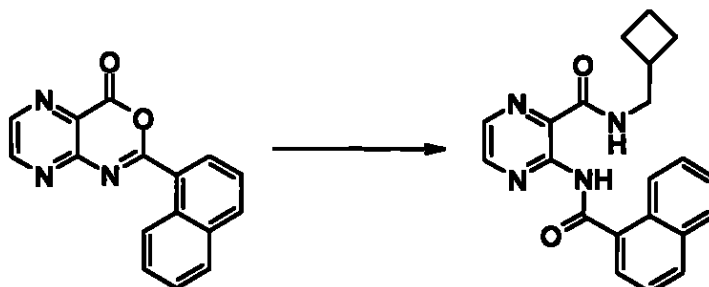
Paso B. 2-(1-naftil)-4H-pirazino[2,3-d][1,3]oxazin-4-ona



Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 1, usando ácido 3-aminopirazin-2-carboxílico (139 mg, 1.0 mmol), cloruro de 1-naftalenocarbonilo (191 mg, 1.0 mmol), DIPEA (284 mg, 2.2 mmol), y HATU (419 mg, 1.1 mmol) se produjo el compuesto del título como una solución en DMF (6 mL) que se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 275.82.

Ejemplo 44***N*-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida**

- 5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirazino[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (69 mg, 0.25 mmol), y ciclohexilmetilamina (113 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (6 mg, 5 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.96 (m, 2H), 1.22 (m, 3H), 1.72 (m, 6H), 3.19 (m, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H);
10 MS (ESI) (M+H)⁺ 389.0.

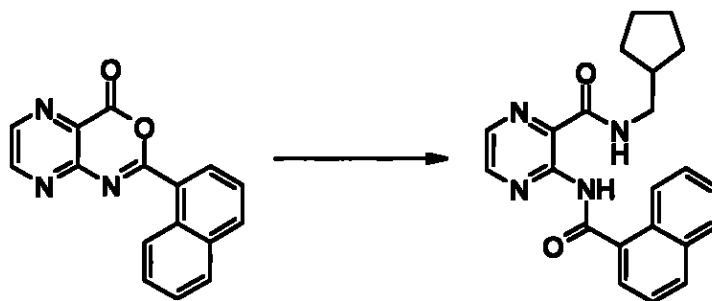
Ejemplo 45***N*-(ciclobutilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida**

15

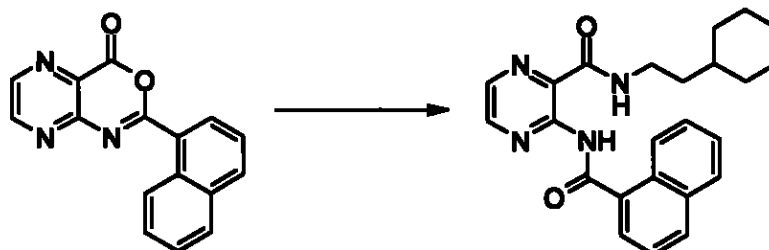
- 20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirazino[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (69 mg, 0.25 mmol), y ciclobutilmetilamina (85 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (8 mg, 7 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.75 (m, 2H), 1.86 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 7.57 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 361.0.

25

ABZ

Ejempl 46***N*-(ciclopentilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida**

- 5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirazino[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (69 mg, 0.25 mmol), y cuclopentilmetilamina (99 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (9.5 mg, 8 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.27 (m, 3H), 1.63 (m, 5H),
 10 2.19 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 7.95 (m, 2H), 8.06 (m, 1H), 8.48 (m, 3H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.0.

Ejemplo 47***N*-(2-ciclohexiletil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida**

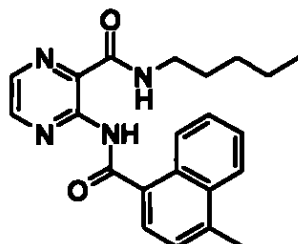
15

- Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirazino[2,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (83 mg, 0.3 mmol), y clorhidrato de (2-ciclohexiletil)amina (164 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título
 20 como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (48 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.94 (m, 2H), 1.20 (m, 4H), 1.51 (m, 2H), 1.71 (m, 5H), 3.44 (m, 2H), 7.56 (m, 3H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.98 (m, 2H), 8.15 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.62 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 12.77 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.0.

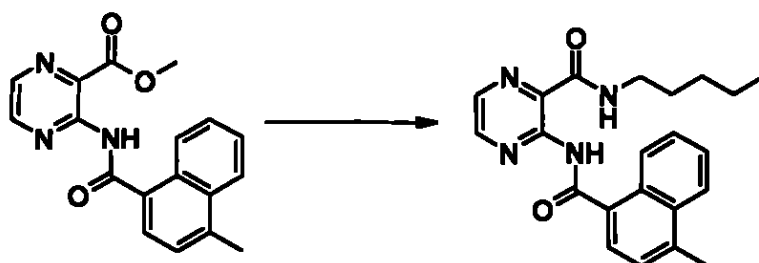
25

Ejemplo 48

3-[(4-metil-1-naftol)amino]-N-pentilpirazin-2-carboxamida



Paso A: 3-[(4-metil-1-naftol)amino]-N-pentilpirazin-2-carboxamida

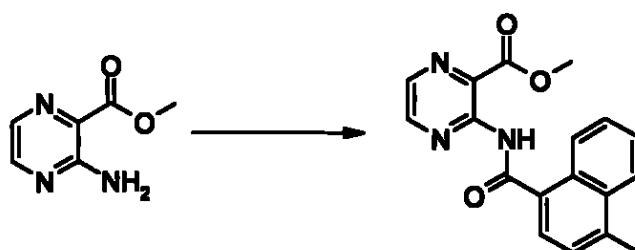


5

Una solución de metil 3-[(4-metil-1-naftol)amino]pirazin-2-carboxilato (257 mg, 0.8 mmol) y pentan-1-amina (174 mg, 2.0 mmol) en 15 mL de MeCN se calentó a 100 °C por 2 hr. Después de la remoción de solventes, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (225 mg, 57 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 (t, J = 7.6 Hz, 3 H), 1.29 (m, 4H), 1.55 (m, 2H), 2.71 (s, 3H), 3.30 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.56 (m, 2H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.52 (m, 2H). MS (ESI) (M+H)⁺ 377.0.

15

Paso B: Metil 3-[(4-metil-1-naftol)amino]pirazin-2-carboxilato



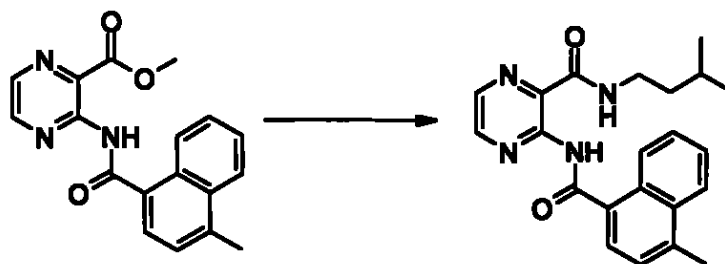
A 90 °C, una solución de cloruro de 4-metil-1-naftalenocarbonilo (12 mmol) en CH₂ClCH₂Cl (20 mL) se agregó lentamente a una solución de metil 3-aminopirazin-2-carboxilato (1.53 g, 10.0 mmol) y DMAP (100 mg) en CH₂ClCH₂Cl (100 mL) y piridina (10 mL) durante un período de seis horas. La mezcla de reacción resultante se agitó a la misma temperatura durante la noche, y fue entonces condensada, y extraída mediante EtOAc, lavada con

20

salmuera, secada sobre MgSO_4 . La remoción de solventes produjo un producto crudo, que fue purificado mediante columna instantánea de gel de sílice usando heptano/EtOAc (10:0 a 0:10) para dar el producto del título como un sólido (1.5 g, 47 %): RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1H NMR (400 MHz, CD_3OD) 2.77 (s, 3H), 3.94 (s, 3H), 7.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.79 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.64 (m, 1H).

Ejemplo 49

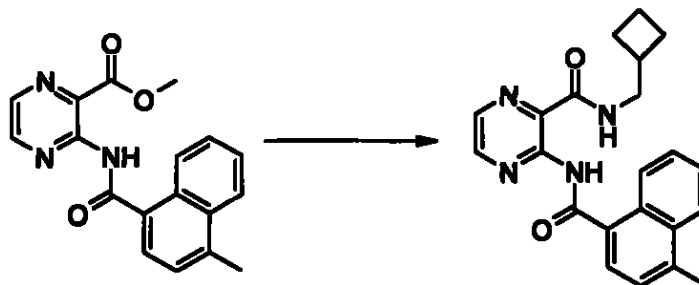
10 *N*-(3-metilbutil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (129 mg, 0.4 mmol) y 3-metilbutan-1-amina (87 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (85 mg, 43 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.87 (d, $J=7.6$ Hz, 6 H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 3.31 (dd, $J=7.6, 4.0$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.54 (m, 2H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.05 (m, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.52 (m, 2H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 377.0.

Ejemplo 50

N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida

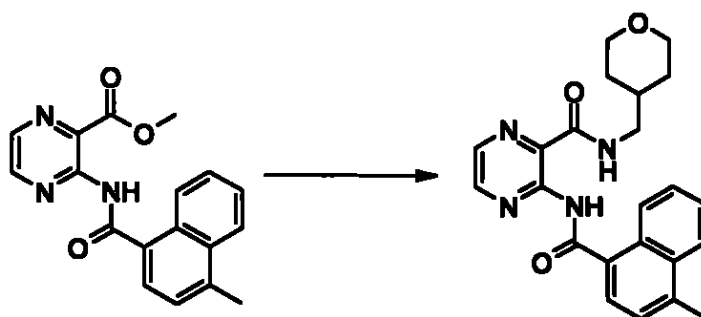


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (1.6 g, 5.0 mmol) y

(ciclobutilmetil)amina (0.84 g, 10.0 mmol) se produjo el compuesto del título después de la purificación mediante columna de gel de sílice (720 mg, 39 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.75 (m, 2 H), 1.86 (m, 2 H), 2.04 (m, 2H), 2.59 (m, 1H), 2.75 (s, 3H), 3.37 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.55 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 375.0.

Ejemplo 51

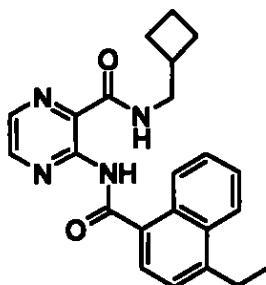
3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida



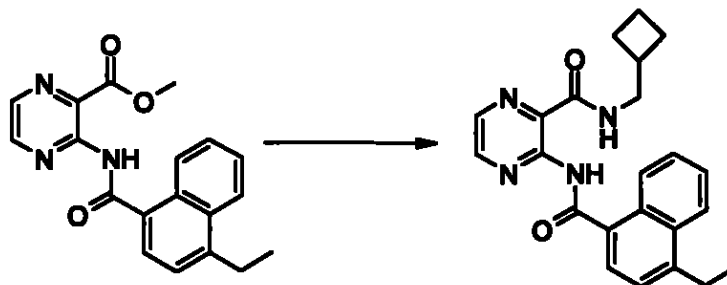
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (64 mg, 0.2 mmol) y (tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amina (34 mg, 0.4 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (28 mg, 27 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 2.75 (s, 3H), 3.24 (m, 2 H), 3.34 (m, 2H), 3.89 (m, 2 H), 7.44 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.38 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.55 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 405.0.

Ejemplo 52

***N*-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida**

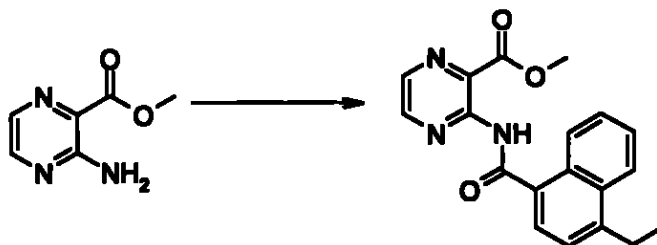


Paso A: N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (0.3 mmol) y (ciclobutilmetil)amina (85 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (52 mg, 35 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.38 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.75 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 2.02 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.36
10 2 H), 1.85 (m, 2 H), 2.02 (m, 2H), 2.58 (m, 1H), 3.16 (d, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.36 (q, $J=7.2$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.87 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.16 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.37 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.54 (d, $J=2.4$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 389.0.

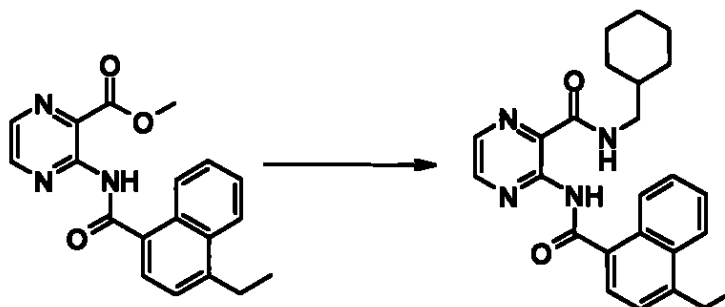
15 **Paso B: Metil 3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato**



20 Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 48, usando cloruro de 4-etil-1-naftalenocarbonilo (0.45 mmol) y metil 3-aminopirazin-2-carboxilato (46 mg, 0.3 mmol) se produjo un metil 3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato crudo, que se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 53

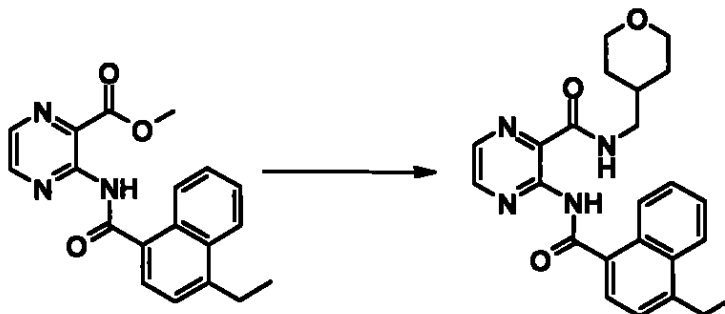
***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-
 5 [(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (101 mg, 0.3 mmol) y
 (ciclohexilmetil)amina (113 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título
 como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 (94 mg, 59 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.96 (m, 2H), 1.21 (m,
 4H), 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.60 (m, 1 H), 1.71 (m, 4 H), 3.17 (d, $J=7.6$ Hz,
 10 2H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 7.88 (d,
 $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0, 1.6$ Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59
 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 417.0.

Ejemplo 54

15 **3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazin-2-
 carboxamida**

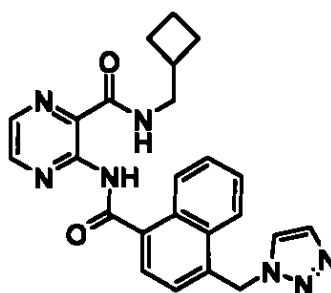


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-
 20 [(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (101 mg, 0.3 mmol) y (tetrahidro-
 2*H*-piran-4-ilmetil)amina (51 mg, 0.6 mmol) se produjo el compuesto del
 título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase
 reversa (32 mg, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.39 (t,
 $J=7.6$ Hz, 3H), 1.63 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.24 (m,
 25 2 H), 3.34 (m, 2H), 3.89 (m, 2 H), 7.47 (d, $J=8.6$ Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.88

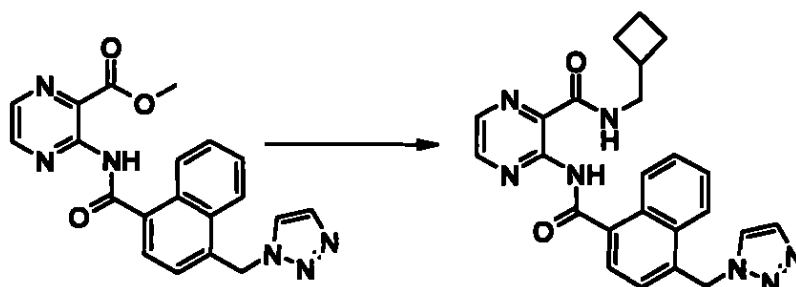
(d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.19 (dd, $J=8.0$, 1.6 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 419.0.

Ejemplo 55

5 ***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}pirazin-2-carboxamida**

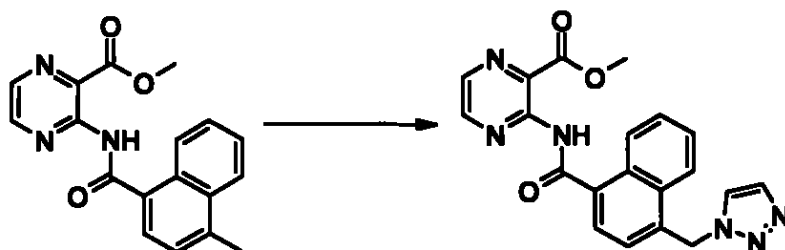


10 **Paso A: *N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}pirazin-2-carboxamida**



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}pirazin-2-carboxilato (34 mg, 0.09 mmol) y (ciclobutilmetil)amina (85 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (17 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.76 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H); MS (ESI) ($M+H$)⁺ 442.4.

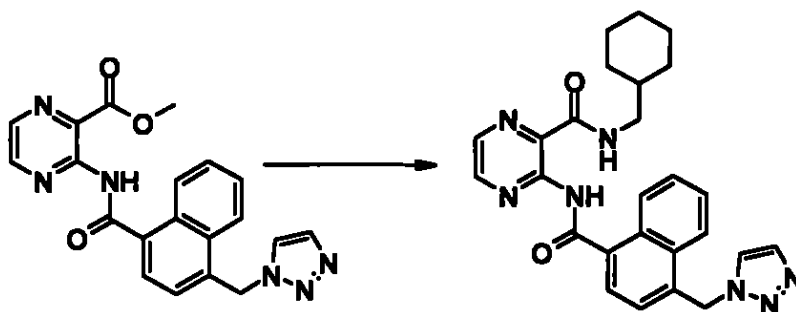
Paso B: Metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}pirazin-2-carboxilato



A una solución en agitación de metil 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (210 mg, 0.85 mmol) y NBS (462 mg, 2.6 mmol) en 20 mL de $\text{ClCH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ a t.a se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo (5 mg). La solución se calentó a 110°C por 2 hr, y luego fue enfriada hasta t.a. Después de la remoción de los solventes ($<20^\circ\text{C}$), el residuo se disolvió en 10 mL DMF, y siguió la adición de 1,2,3-triazol (690 mg, 10 mmol). La solución resultante fue entonces agitada por 4 hr a t.a. Después de la remoción de solventes, el residuo fue purificado mediante MPLC (EtOAc) para dar metil 3-[(4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (102 mg, 40 %). MS (ESI) (M)⁺ 388.91.

Ejemplo 56

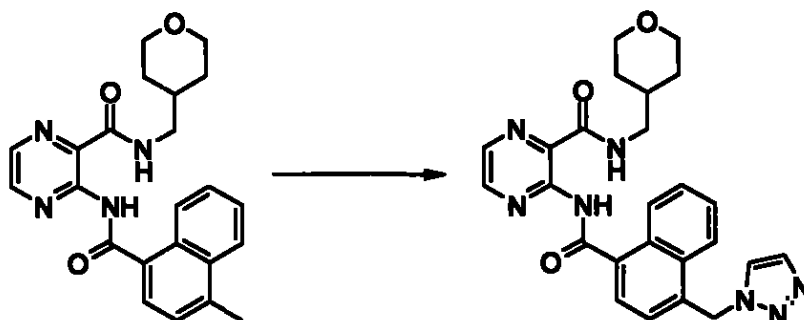
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (34 mg, 0.09 mmol) y (ciclohexilmetil)amina (113 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (16 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.98 (m, 2 H), 1.21 (m, 3H), 1.73 (m, 6 H), 3.19 (m, 2 H), 6.22 (s, 2H), 7.48 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.95 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.54 (m, 1H), 8.58 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

Ejemplo 57

***N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxamida**



5

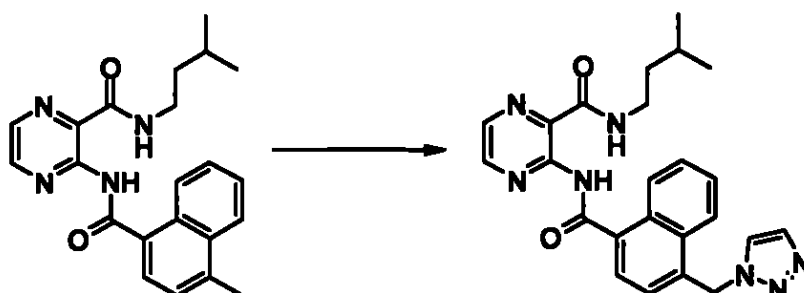
Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 55, usando 3-[(4-metil-1-naftol)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y 1,2,3-triazol (69 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante

10 HPLC de fase reversa (14 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.89 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.36 (m, 2H), 3.88 (m, 2 H), 6.21 (s, 2H), 7.45 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.52 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 472.0.

15

Ejemplo 58

***N*-(3-metilbutil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxamida**



20

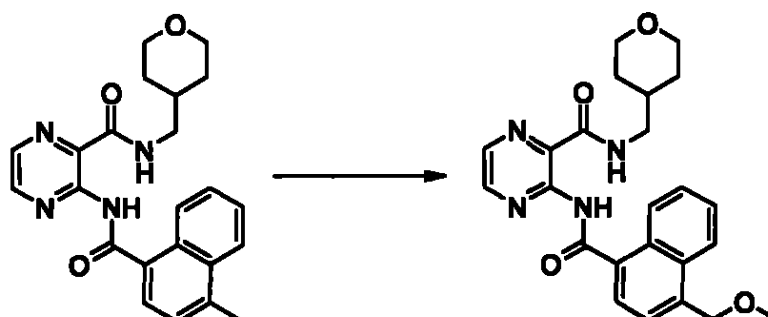
Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 55, usando *N*-(3-metilbutil)-3-[(4-metil-1-naftol)amino]pirazin-2-carboxamida (40 mg de sal de TFA, 0.08 mmol) y 1,2,3-triazol (69 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de

25 fase reversa (13 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.87 (d, J =7.6 Hz, 6 H), 1.42 (m, 2H), 1.56 (m, 1H), 3.31 (m, 2H), 6.22 (s, 2H), 7.47 (d,

J=8.0 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.76 (s, 1H), 7.94 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.56 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 444.0.

5 Ejemplo 59

3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida



10 A una solución en agitación de 3-[[4-metil-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida (50 mg, 0.12 mmol) y NBS (266 mg, 1.5 mmol) en 20 mL de ClCH₂CH₂Cl a t.a. se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo (5 mg). La solución se calentó a 110 °C por 3 hr, y fue entonces enfriada hasta t.a. Después de la remoción de solventes

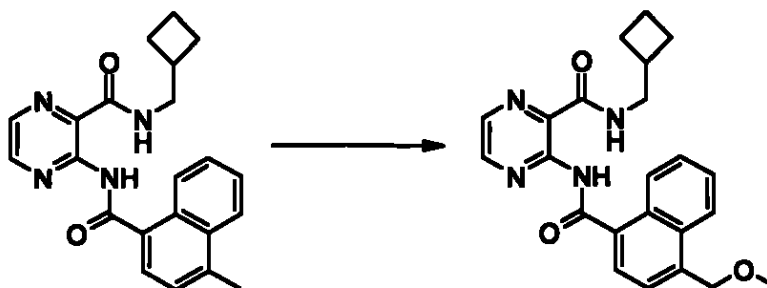
15 (<20 °C), el residuo se disolvió en 10 mL de MeOH, y siguió la adición de solución de NaOMe (2 mL, 10 % en MeOH). La solución resultante fue entonces agitada por 4 hr a t.a. Después de procedimientos estándares, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (6 mg, 9 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.634 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H), 3.36 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.91 (m, 2 H), 4.98 (s, 2H), 7.61 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.51 (m, 1H), 8.59 & 9.24 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 435.0.

20

25

Ejemplo 60

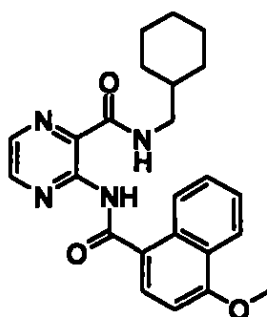
***N*-(ciclobutilmetil)-3-[(4-(metoximetil)-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida**



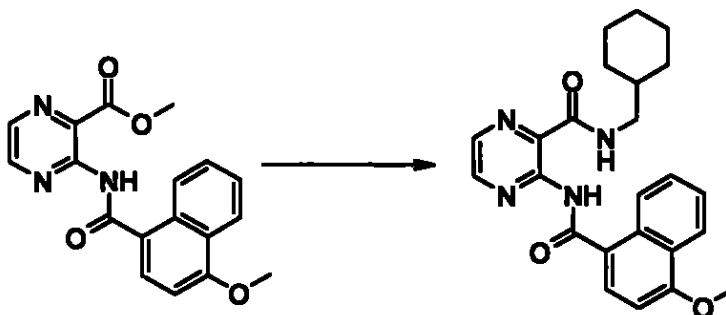
- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 59, usando *N*-(ciclobutilmetil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida (50 mg, 0.13 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (20 mg, 29 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.76 (m, 2 H), 1.90 (m, 2 H), 2.05 (m, 2 H), 2.61 (m, 1 H), 3.38 (m, 2H), 3.49 (s, 3H),
 10 3.91 (m, 2 H), 4.99 (s, 2H), 7.62 (m, 2H), 7.66 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.93 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.59 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 405.0.

Ejemplo 61

- 15 ***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida**

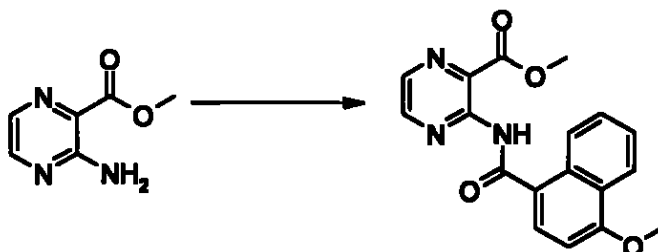


Paso A: *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato (169 mg, 0.5 mmol) y (ciclohexilmetil)amina (113 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
5 (122 mg, 46 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.87 (m, 2 H), 1.10 (m, 3H), 1.64 (m, 6 H), 3.09 (d, J=7.6 Hz, 2 H), 3.94 (s, 3H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1H), 7.51 (m, 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 9.58 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0.

10 **Paso B: Metil 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxilato**



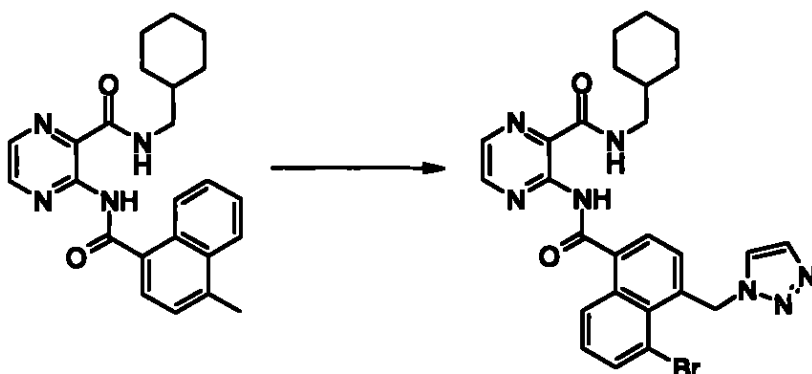
Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 48, usando cloruro de 4-metoxi-1-naftalenocarbonilo (3.0 mmol y metil 3-aminopirazin-2-carboxilato (459 mg, 3.0 mmol) se produjo el compuesto del título después de la purificación (584 mg, 58 %).

20

25

Ejemplo 62

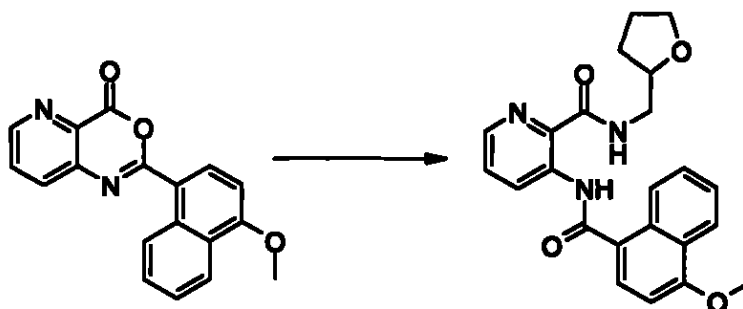
3-[[5-bromo-4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1-naftoil]amino]-*N*-(ciclohexilmetil)pirazin-2-carboxamida



5 A una solución en agitación de *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida (100 mg, 0.25 mmol) y NBS (231 mg, 1.3 mmol) en 20 mL de ClCH₂CH₂Cl a t.a., se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo (5 mg). La solución se calentó a 110 °C por 24 hr, y fue entonces enfriada hasta t.a. Después de la remoción de
10 solventes (<20 °C), el residuo se disolvió en 10 mL de MeCN, y seguido por la adición de 1,2,3-triazol (345 mg, 5 mmol). La solución resultante fue entonces agitada por 4 hr a t.a. Después de la condensación, el residuo fue purificado para dar el compuesto del título como su sal de TFA mediante HPLC de fase reversa (35 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.88 (m, 2 H), 1.12 (m, 3H), 1.64 (m, 6 H), 3.09 (m, 2 H), 4.79 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.55 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.88 (s, 1H), 8.14 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.60 (s, 1H), 8.93 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 547.7.

Ejemplo 63

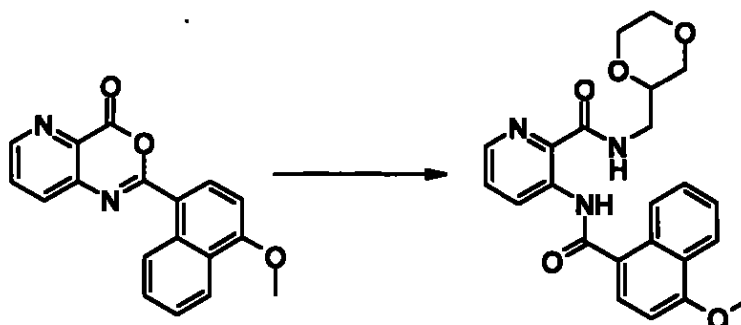
3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidrofuran-2-ylmetil)piridin-2-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (12 mg, 0.04 mmol), y (tetrahidrofuran-2-ilmetil)amina (20 mg, 0.2 mmol) se produjo el compuesto del título (4.5 mg, 28 %). MS (ESI) (M+H)⁺ = 406.2.

Ejemplo 64

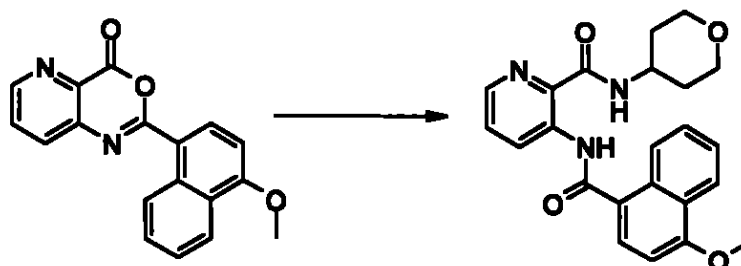
***N*-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-3-[(4-metoxi-1-naftol)amino]piridin-2-carboxamida**



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (12 mg, 0.04 mmol), y (1,4-dioxan-2-ilmetil) amina (23 mg, 0.2 mmol) se produjo el compuesto del título (4.5 mg, 28 %). MS (ESI) (M+H)⁺ = 422.2.

Ejemplo 65

3-[(4-metoxi-1-naftol)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-carboxamida

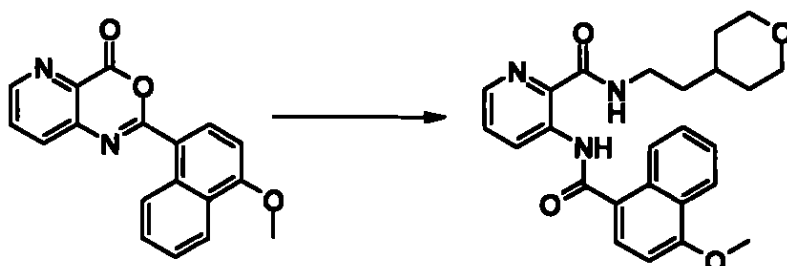


20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.33 mmol), y tetrahidro-2*H*-piran-4-amina (101 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase
25 reversa (34 mg, 20 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.71 (m, 2 H), 1.85 (m, 2 H), 3.27 (m, 2 H), 3.49 (m, 2 H), 3.93 (m, 2 H), 4.05 (m, 1H), 4.08 (s, 3H),

7.02 (d, J=8.4 Hz, 1 H), 7.59 (m, 3H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.34 (m, 2 H), 8.53 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.26 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 406.0.

Ejemplo 66

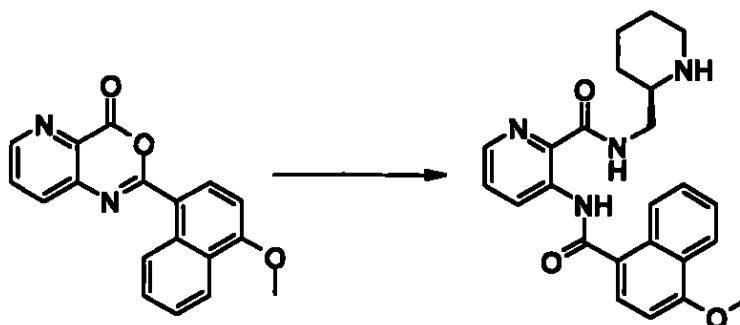
5 **3-[(4-metoxi-1-naftil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida**



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.33 mmol), y [2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amina (129 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (34 mg, 19 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (m, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 3.38 (m, 2 H), 3.46 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.06 (s, 3H),
15 6.88 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (m, 2H), 7.60 (m, 1H), 7.93 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.26 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.42 (brs, 1H), 8.64 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.4, 1.2 Hz, 1H), 12.75 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 434.0.

20 Ejemplo 67

3-[(4-metoxi-1-naftil)amino]-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida

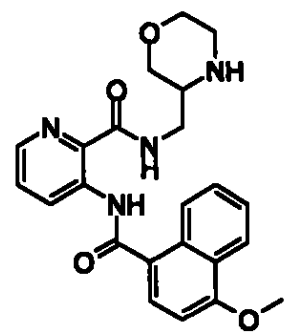


25 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.33 mmol), y

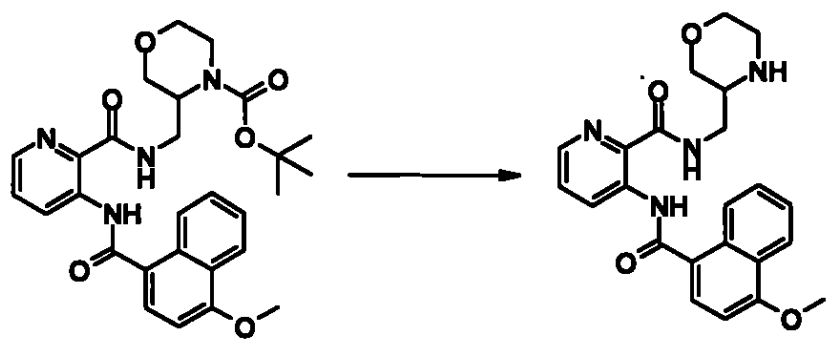
[(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]amina (114 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (58 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 3 H), 1.83 (m, 3 H), 2.85 (m, 1H), 3.27 (m, 2 H), 3.59 (m, 2 H), 4.07 (s, 3H), 6.96 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.24 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 419.0.

Ejemplo 68

3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-*N*-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida

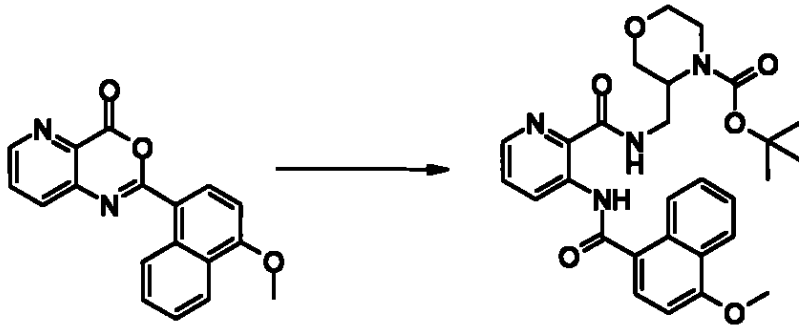


Paso A: 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-*N*-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida



El *ter*-butil 3-[[[3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-il]carbonil]amino]metil} morfolin-4-carboxilato crudo del Paso B se trató con HCl 4 N en dioxano por 1 hr a t.a. Después de la evaporación, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (56 mg, 32 % para dos Pasos). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.90 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 6.97 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31(d, J=4.4 Hz, 1H), 8.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.25 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 421.0.

Paso B: *ter*-butil 3-(((3-((4-metoxi-1-naftoil)amino)piridin-2-il)carbonil)amino)metil}morfolin-4-carboxilato



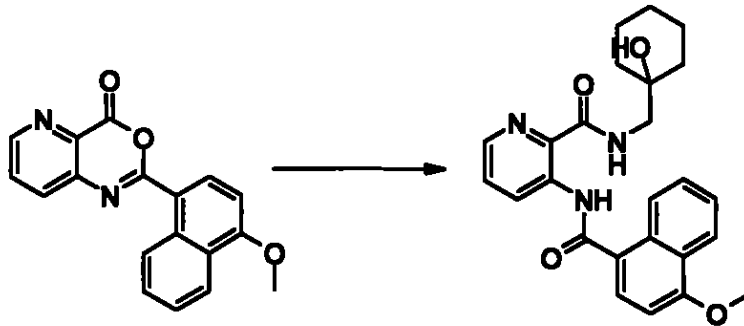
3

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.33 mmol), y *ter*-butil 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato (216 mg, 1.0 mmol) se produjo *ter*-butil 3-(((3-((4-metoxi-1-naftoil)amino)piridin-2-il)carbonil)amino)metil}morfolin-4-carboxilato crudo, que se usó directamente en el Paso A.

10

Ejemplo 69

***N*-((1-hidroxiclohexil)metil)-3-((4-metoxi-1-naftoil)amino)piridin-2-carboxamida**



15

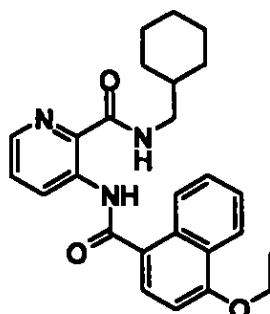
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metoxi-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.33 mmol), clorhidrato de 1-(aminometil)ciclohexanol (165 mg, 1.0 mmol), y DIPEA (1 mL) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (58 mg, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.28 (m, 2 H), 1.58 (m, 8 H), 2.07 (brs, 1 H), 3.45 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.06 (s, 3H), 6.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (m, 2H), 7.59 (m, 1H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.27(m, 1 H), 8.32 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.64 (d, J=8.0

20

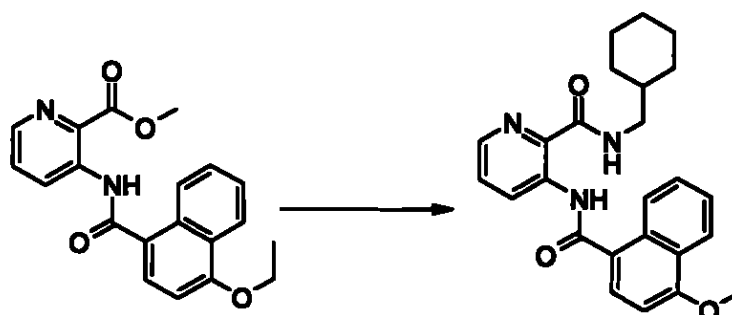
Hz, 1 H), 8.79 (s, 1H), 9.39 (d, J=8.0 Hz, 1H), 12.69 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 434.0.

Ejemplo 70

5 **N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida**



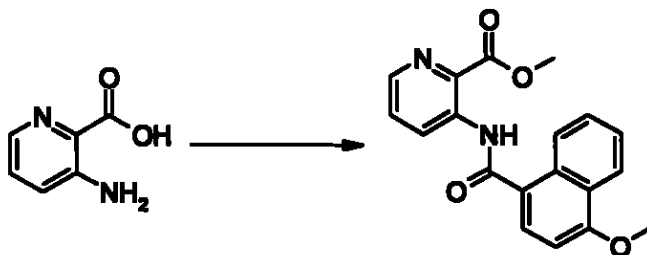
Paso A: **N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida**



10

15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y (ciclohexilmetil)amina (113 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (36 mg, 23 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.0 (m, 2H), 1.23 (m, 3 H), 1.59 (m, 5H), 1.76 (m, 4H), 3.25 (m, 2 H), 4.26 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.60 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.38 (d, J=8.0, Hz, 1H), 12.8 (s, 1H);
20 MS (ESI) (M+H)⁺ 432.0.

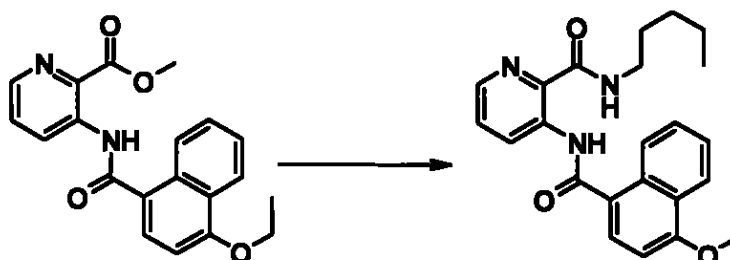
Paso B: Metilo 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridine-2-carboxilato



El ácido 4-etoxi-1-naftóico (7.0 mmol) en 50 mL de CH_2Cl_2 se trató con cloruro de oxalilo (10 mL, 2.0 M en CH_2Cl_2 , 20 mmol) a t.a., por 1 hr, y luego se calentó hasta 50 °C por 1hr. La mezcla de reacción fue entonces condensada para producir cloruro de 4-etoxi-1-naftalenocarbonilo, que se agregó a una solución de ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (7.0 mmol) y DIPEA (14 mmol) en DMF (40 mL) a 0 °C. Después de agitar por 1 hr a t.a., y por 1 hr a 50 °C, se agregó K_2CO_3 (1.86 g, 14 mmol) en la mezcla de reacción, y siguió por la adición de MeI (3.1 mL, 50 mmol) en porción a t.a. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue condensada, y se extrajo por EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre MgSO_4 . La remoción de solventes produjo un metio 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato crudo como un sólido (2.25 g, 92 %), que se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 71

3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-pentilpiridin-2-carboxamida



20

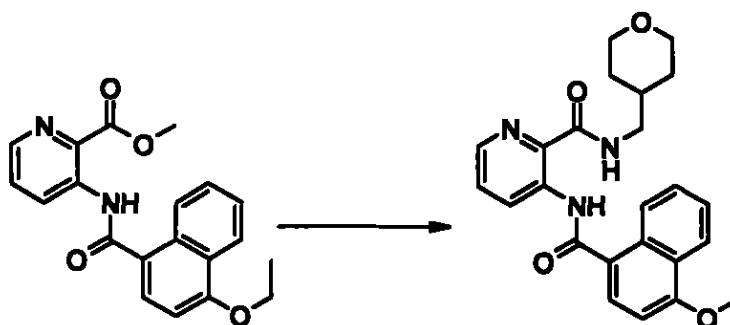
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y pentan-1-amina (130 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (16 mg, 11 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 0.91 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.37 (m, 4 H), 1.59 (m, 5H), 3.41 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H),

25

8.63 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.38 (d, J=8.0, Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 406.0.

Ejemplo 72

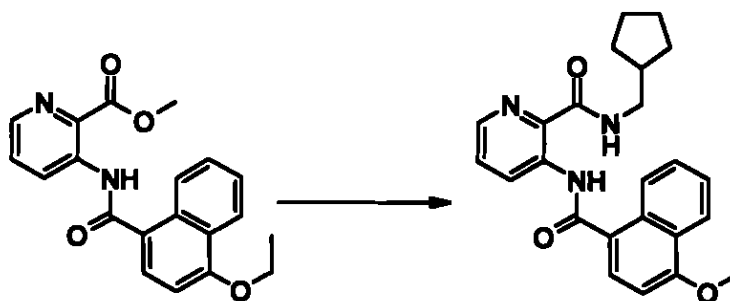
5 **3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida**



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amina (172 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (18 mg, 12 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.41 (m, 2 H), 1.59 (m, 3H), 1.68 (m, 2H), 1.82 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H), 3.44 (m, 2 H),
15 4.05 (m, 2 H), 4.28 (m, 2H), 6.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.55 (m, 3H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.27 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.37 (d, J=8.0 Hz, 1H), 8.57 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.62 (s, 1H), 9.38 (d, J=8.0, Hz, 1H), 12.7 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 434.0.

20 Ejemplo 73

N-(ciclopentilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida



25 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y (ciclopentilmetil)amina (149 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título

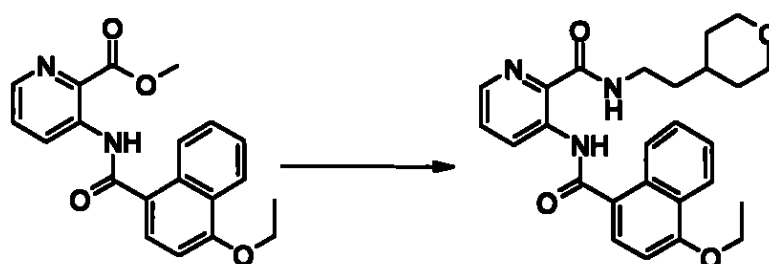
208

209

como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (36 mg, 24 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.25 (m, 2 H), 1.59 (m, 7H), 1.82 (m, 2H), 2.18 (m, 1 H), 3.35 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.35 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$, Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 418.0.

Ejemplo 74

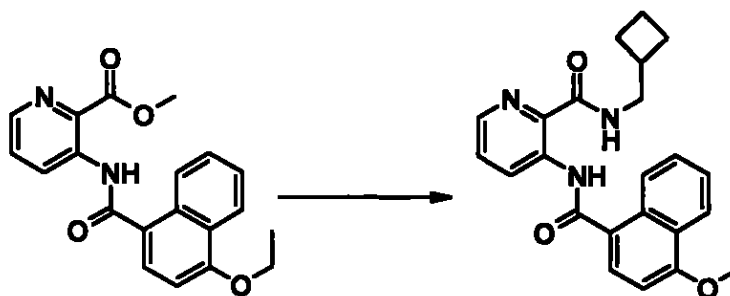
3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y 2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etanamina (194 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (84 mg, 52 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.35 (m, 2 H), 1.59 (m, 7H), 2.28 (m, 1 H), 3.38 (m, 2 H), 3.47 (m, 2 H), 3.95 (m, 2 H), 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.90 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.25 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.64 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.38 (d, $J=8.0$, Hz, 1H), 12.7 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 448.0

Ejemplo 75

N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida

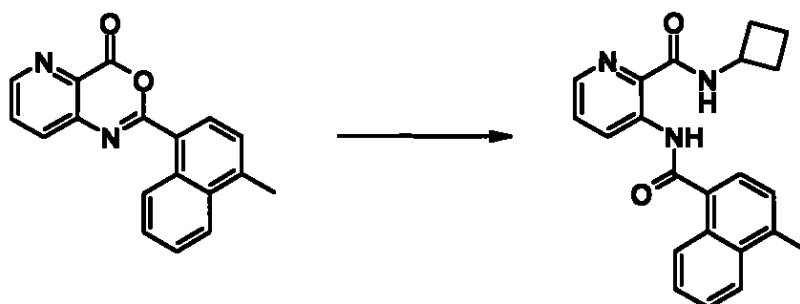


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 48, usando metil 3-
 [(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.29 mmol) y
 (ciclobutilmetil)amina (128 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título
 como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 5 (14 mg, 10 %). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.60 (m, 3H), 1.69-1.78 (m, 2
 H), 1.81-1.91 (m, 2 H), 1.99-2.07 (m, 2 H), 2.51-2.62 (m, 1 H), 3.34 (m, 2 H),
 4.27 (m, 2H), 6.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.52 (m, 3H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H),
 8.35 (s, 1 H), 8.37 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.61 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H),
 9.38 (d, $J=8.0$, Hz, 1H), 12.8 (s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 404.0.

10

Ejemplo 76

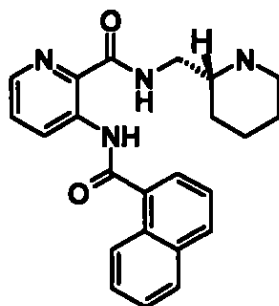
N-ciclobutil-3-[(5-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida



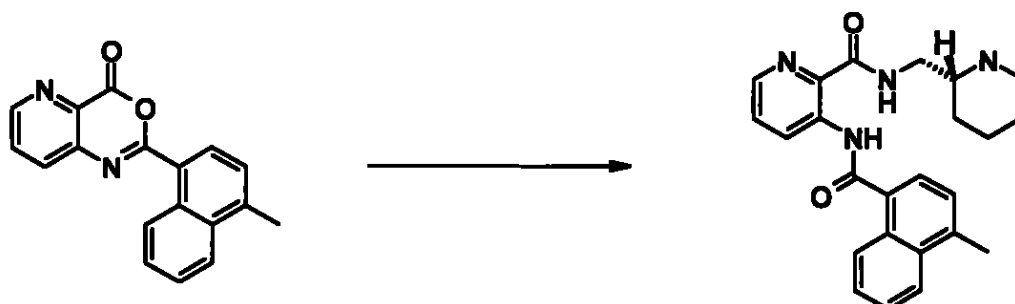
15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-
 metil-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (193 mg, 0.67 mmol), y
 ciclobutilamina (200 mg, 2.81 mmol) se produjo el compuesto del título
 después de la purificación mediante MPLC sobre gel de sílice usando
 hexano/EtOAc (4:1) (200 mg, 83 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.71 -
 20 1.85 (m, 2 H), 2.05 - 2.20 (m, 2 H), 2.22 - 2.41 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 4.34 -
 4.51 (m, 1 H), 7.45 (dd, $J=7.32$, 0.88 Hz, 1 H), 7.52 - 7.66 (m, 3 H), 7.78 (d,
 $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.08 - 8.20 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H), 8.42 -
 8.48 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.49$, 1.46 Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 360.0.
 Anal. Calc para $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_2$ (359.43): C, 73.52; H, 5.89; N, 11.69.
 25 Encontrado: C, 73.44; H 5.08; N, 11.48.

30

210

Ejempl 77**3-(1-naftollamino)-N-[(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida**

5 **Paso A 3-(1-naftollamino)-N-[(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida**

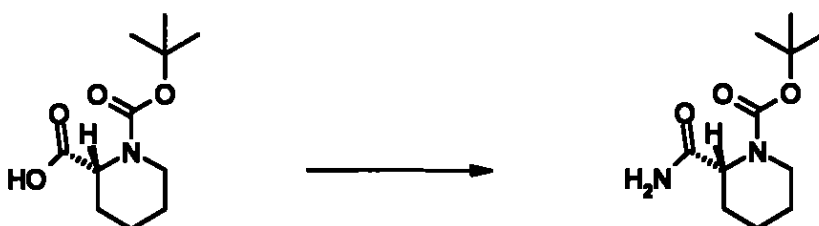


10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-Naftalenil)-*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (260.0 mg, 0.9 mmol) y [(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]amina (para preparación, ver los Pasos B, C y D siguientes) (260.0 mg, 2.28 mmol) en DMF (8.0 mL) se produjo el compuesto del título después de la purificación mediante MPLC sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (20:1). (162 mg, 45%) como un sólido blanco. [α]_D: +17.4 ° (c 0.265, EtOH). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 3 H), 1.87 (m, 3 H), 2.75 (s, 3 H), 2.85 (m, 1 H), 3.24 (m, 2 H), 3.53 (dd, J=14.65, 3.71 Hz, 1 H), 3.61 (dd, J= 14.6, 7.6 Hz, 1 H), 7.42 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.61 (m, 3 H), 7.79 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1 H), 8.40 (dd, J=4.49, 1.58 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=7.32, 1.46 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 403.0. Anal. Calc para C₂₄H₂₈N₄O₂ + 1.40 TFA +2.10 H₂O: C, 53.65; H, 5.31; N, 9.34. Encontrado: C, 53.61; H, 5.32; N, 9.49.

15

20

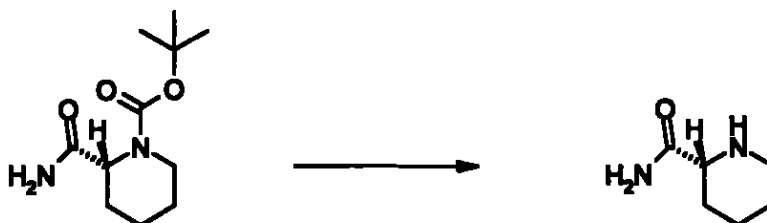
Paso B. *ter*-butil (2*R*)-2-(aminocarbonil)piperidin-1-carboxilato



Se agregó HATU (5.60 g, 14.7 mmol) a una mezcla del ácido (2*R*)-1-(*ter*-
butoxicarbonil)piperidin-2-carboxílico (2.29 g, 10 mmol), cloruro de amonio
s (3.21 g, 60 mmol) y DIPEA (3.88 g, 30 mmol) en DMF (70 mL) a 0 °C. La
mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente, se diluyó con H₂O (100
mL) y se extrajo con EtOAc (3x100 mL). Las fases orgánicas combinadas
fueron lavadas con 10% de solución de Na₂CO₃ (2x30 mL), salmuera (2x30
mL) y se secaron con Na₂SO₄. Después de filtración y concentración, el
10 compuesto del título fue purificado mediante MPLC sobre gel de sílice
usando hexano/EtOAc (1:1) (2.28 g, 100 %) como un sólido blanco. RMN ¹H
(400 MHz, CDCl₃) δ 1.46 (s, 9 H), 1.63 (m, 2 H), 2.22 (m, 1 H), 2.91 (m, 1 H),
3.06 (m, 3 H), 4.01 (m, 1 H), 4.71 (m, 1 H), 6.46 (s broad, 2 H). MS (ESI)
(M+H)⁺ = 228.92

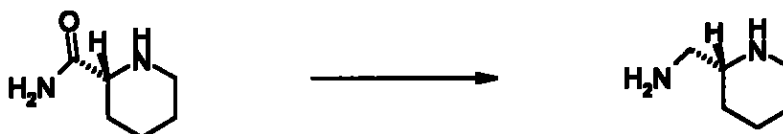
15

Paso C. (2*R*)-piperidin-2-carboxamida



ter-butil (2*R*)-2-(aminocarbonil)piperidin-1-carboxilato (2.28 g, 10 mmol) se
20 trató con HCl 4*N* en dioxano (60 mL, 240 mmol) por 4 h a temperatura
ambiente. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título
fue lavado con éter y se secó *in vacuo* (sal de HCl, 1.65 g, 100 %). RMN ¹H
(400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.36 - 1.81 (m, 5 H), 2.11 (m, 1 H), 2.77 - 2.97 (m, 1
H), 3.16 (m, 1 H), 3.67 (m, 1 H), 7.54 (s, 1 H), 7.94 (s, 1 H), 8.61 (s, 1 H),
23 9.22 (s, 1 H).

Paso D. [(2*R*)-piperidin-2-ilmetil]amina

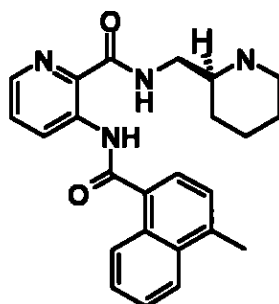


(2*R*)-piperidin-2-carboxamida (sal de HCl, 1.65 g, 10 mmol) se trató con LAH (2.2 g, 58 mmol) en THF (150 mL) por 18 h a temperatura ambiente y 3 h a reflujo. La mezcla fue enfriada, neutralizada con MeOH (10 mL) y H₂O (10 mL). Se agregó Na₂SO₄ (100 g). La mezcla resultante se agitó por 2h a temperatura ambiente. Después de filtración y evaporación del solvente (1.14 g, 100 %) se obtuvo el compuesto del título como un producto crudo, que se usó directamente para el siguiente Paso.

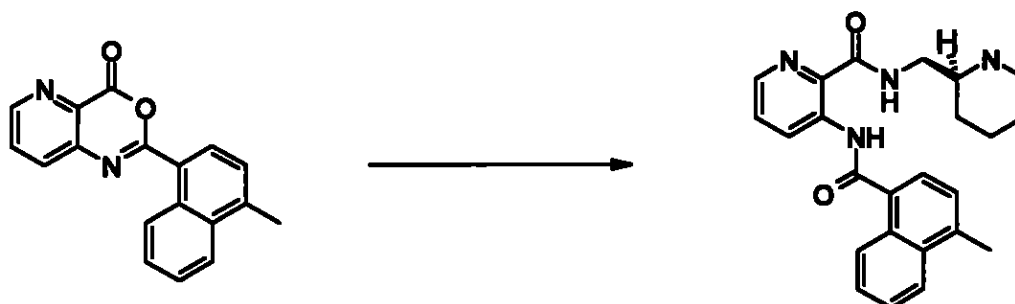
10

Ejemplo 78

3-(1-naftollamino)-*N*-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida



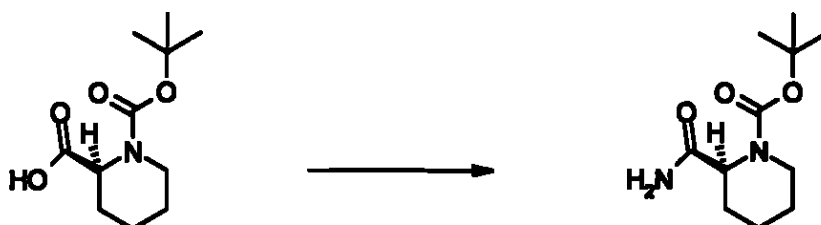
15 **Paso A. 3-(1-Naftollamino)-*N*-[(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida**



20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftalenil)-*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazín-4-ona (110 mg, 0.38 mmol) y [(2*S*)-piperidin-2-ilmetil]amina (110 mg, 0.96 mmol) (para preparación, ver los Pasos B, C y D siguientes) en DMF (8.0 mL) se produjo el compuesto del título después de purificación mediante MPLC sobre gel de sílice usando CH₂Cl₂/MeOH (20:1) (61.8 mg, 40 %) como un sólido blanco. $[\alpha]_D -14.2^\circ$ (c

0.265, EtOH). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.54 (m, 3 H), 1.87 (m, 3 H) 2.74 (s, 3 H), 2.84 (m, 1 H), 3.22 (m, 2 H), 3.52 (dd, $J=14.65$, 3.71 Hz, 1 H), 3.60 (m, 1 H), 7.40 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.59 (m, 3 H), 7.78 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 8.12 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.38 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H), 8.43 (m, 1 H), 9.25 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 403.3$. Anal. Calc para $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_2 + 1.20 \text{ TFA} + 0.10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 58.60; H, 5.10; N, 10.35. Encontrado: C, 58.52; H, 5.17; N, 10.36.

Paso B. *ter*-butil (2S)-2-(aminocarbonil)piperidin-1-carboxilato

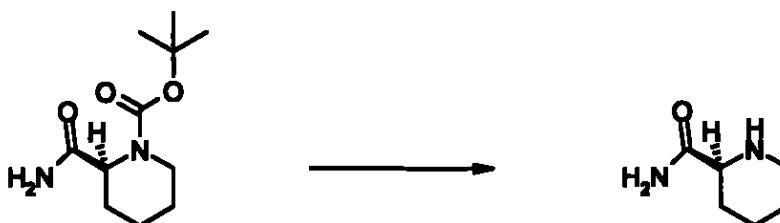


10

Seguendo el procedimiento para el Paso B en el ejemplo 77, usando HATU (5.56 g, 14.6 mmol, ácido (2S)-1-(*ter*-butoxycarbonil)piperidin-2-carboxílico (2.29 g, 10 mmol), cloruro de amonio (3.20 g, 60 mmol) y DIPEA (3.88 g, 30 mmol) en DMF (70 mL) se produjo el compuesto del título después de purificación mediante MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc(1:1) (2.28 g, 100 %) como un sólido blanco. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.47 (s, 9 H), 1.52 (m, 3 H), 1.64 (m, 3 H), 2.89 (s ancho, 2 H), 4.04 (s ancho, 1 H), 6.06 (s ancho, 1 H), 6.21 (s ancho, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+ = 228.92$

20

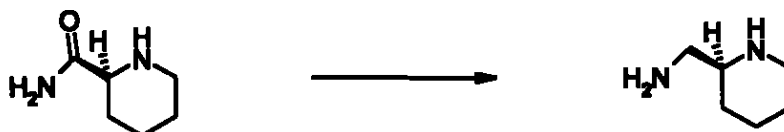
Paso C. (2S)-piperidin-2-carboxamida



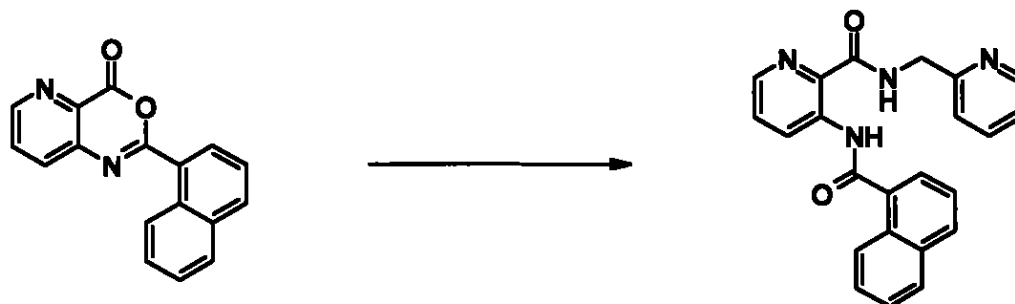
Seguendo el procedimiento para el Paso C en el ejemplo 77, usando *ter*-butil (2S)-2-(aminocarbonil)piperidin-1-carboxilato (2.28 g, 10 mmol) y HCl 4 N en dioxano (60 mL, 240 mmol) se produjo el compuesto del título (sal de HCl, 1.65 g, 100 %). RMN ^1H (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 1.33 - 1.80 (m, 5 H), 2.08 (m, 1 H), 2.85 (m, 1 H), 3.15 (m, 1 H), 3.51 - 3.75 (m, 1 H), 7.53 (s, 1 H), 7.88 (s, 1 H), 8.58 (s, 1 H), 9.07 (s, 1 H).

25

214

Paso D. [(2S)-piperidin-2-ilmetil]amina

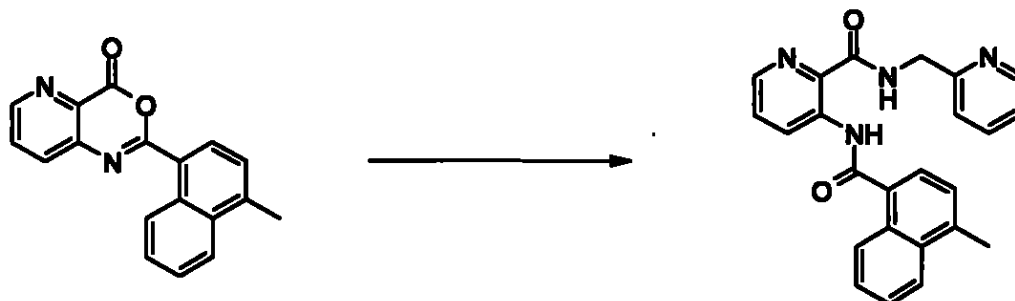
Si siguiendo el procedimiento para el Paso D en el ejemplo 77, usando (2R)-piperidin-2-carboxamida (sal de HCl, 1.65 g 10 mmol) y LAH (2.6 g, 68 mmol) en THF (150 mL) se produjo el compuesto del título (1.14g, 100 %) como un producto crudo, que se usó directamente para el siguiente Paso.

Ejemplo 79**3-(1-naftoilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**

Si siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (54.9 mg, 0.2 mmol) y (piridin-2-ilmetil)amina (74.2 mg, 0.68 mmol) en DMF (2.0 mL) se produjo el compuesto del título como un sólido blanco. Rendimiento: 56.3 mg (74%).
 RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 4.91 (s, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.68 (dd, J=8.69, 4.59 Hz, 1 H), 7.84 (dd, J=7.22, 1.17 Hz, 1 H), 7.94 (m, 2 H), 8.05 (dd, J=8.20, 3.71 Hz, 2 H), 8.39 (dd, J=6.25, 3.71 Hz, 1 H), 8.44 (dd, J=4.59, 1.46 Hz, 1 H), 8.55 (t, J=8.01 Hz, 1 H), 8.69 (d, J=6.05 Hz, 1 H), 9.30 (m, 1 H).
 MS (ESI) (M+H)⁺ = 383.0. Anal. Calc para C₂₃H₁₈N₄O₂ + 2.10 HCl + 1.30 H₂O: C, 57.27; H, 4.74; N, 11.61. Encontrado: C, 57.35; H, 4.71; N, 11.65.

Ejemplo 80

3-(4-metil-1-naftolilamin) -N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida

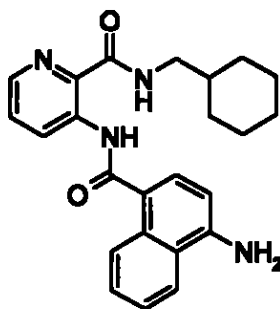


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-
 5 metil-1-naftalenil)-H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (86.5 mg, 0.3 mmol) y
 (piridin-2-ilmetil)amina (105.0 mg, 0.97 mmol) en DMF (3.0 mL) se produjo
 el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación
 mediante HPLC de fase reversa usando 10-85% de MeCN/H₂O (54.9 mg, 36
 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2.74 (s, 3 H), 4.71 (s, 2 H), 7.41 (m, 2 H),
 10 7.57 (m, 3 H), 7.64 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.77 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.92
 (m, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.40 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.51
 (s, 1 H), 9.30 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 397.0. Anal.
 Calc para C₂₄H₂₀N₄O₂ + 0.2 TFA +0.20 H₂O: C, 69.31; H, 4.91; N, 13.25.
 Encontrado: C, 69.27; H, 4.96; N, 13.22.

13

Ejemplo 81

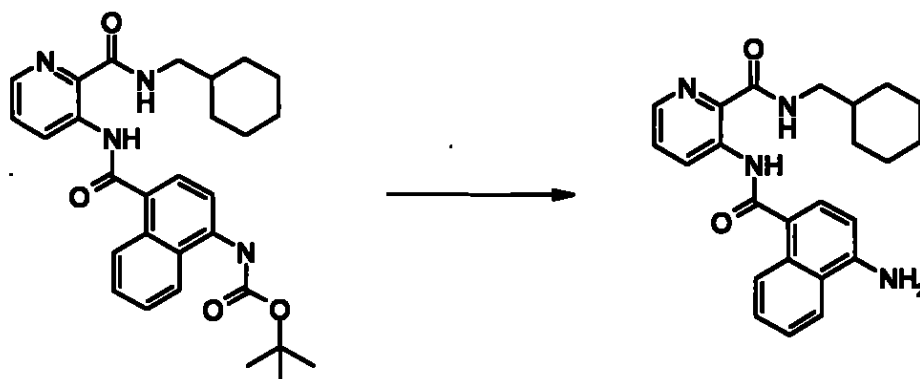
3-[(4-amino-1-naftolil)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida



20 **Paso A. 3-[(4-amino-1-naftolil)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-**
carboxamida

216

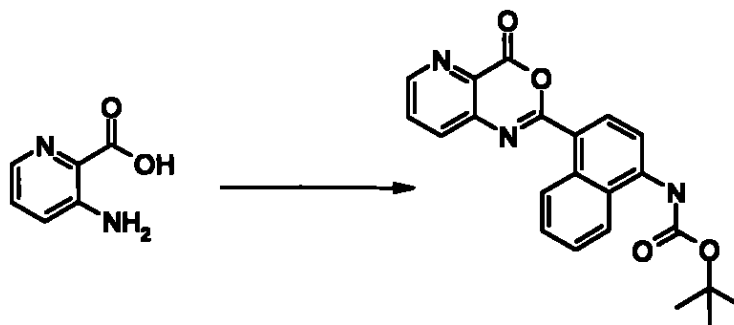
217



5 *ter*-butil 4-[[[2-[[[ciclohexilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]amino]carbonil]-1-naftil]carbamato (14.2 mg, 0.028 mmol) en CH₂Cl₂ (1.5 mL) se trató con ácido trifluoroacético (1.5 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después de concentración y liofilización, el compuesto del título se obtuvo como sal de TFA (14.0 mg, 97 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.86 - 1.00 (m, 2 H), 1.07 - 1.29 (m, 4 H), 1.48 - 1.58 (m, 1 H), 1.68 (m, 4 H), 3.14 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 6.79 (d, J=8.01 Hz, 1 H),
 10 7.36 - 7.54 (m, 3 H), 7.74 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.00 (dd, J=8.40, 0.78 Hz, 1 H), 8.25 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.20 Hz, 1 H,) 9.18 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 403.3. Anal. Calc para C₂₄H₂₈N₄O₂ +0.30 TFA+0.50 EtOAc+0.50 H₂O (495.77): C, 65.66 , H, 6.36; N, 11.30. Encontrado: C, 65.54 ; H, 6.42; N, 11.34.

15

Paso B. *ter*-Butil [4-(4-oxo-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazolin-2-il)-1-naftil]carbamato



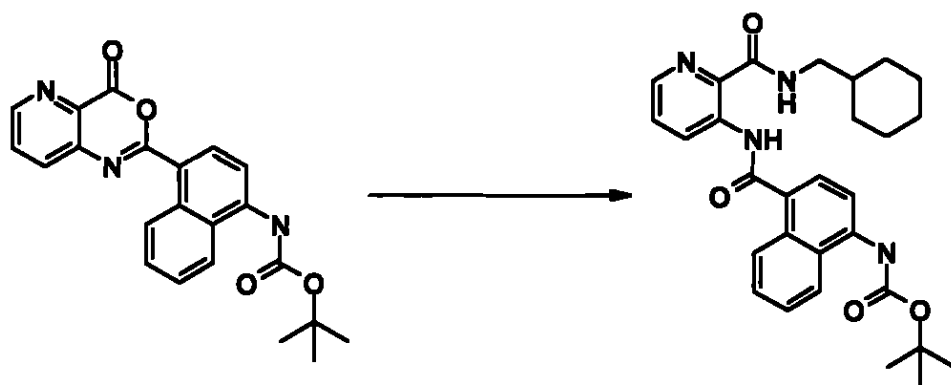
20 Se agregó cloruro de oxalilo (0.28 mL, 2.0M, 0.56 mmol) en CH₂Cl₂ a una solución de ácido 4-[[*ter*-butoxicarbonil]amino]-1-naftóico (72.7 mg, 0.25 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL). Se agitó por 4.5 h a temperatura ambiente y el solvente se evaporó, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (5 mL). Se agregaron ácido 3-amino-2-piridincarboxílico (34.5 mg, 0.25 mmol) y DIPEA (105 uL,
 25 77.8 mg, 0.60 mmol) a 0 °C. Se agitó por 2 h a temperatura ambiente y el

217

solvente se evaporó, se agregó DMF (5 mL), DIPEA (105 μ L, 77.8 mg, 0.60 mmol) y luego HATU (104.6 mg, 0.28 mmol). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente. El compuesto del título se formó y se usó directamente para el siguiente Paso.

5

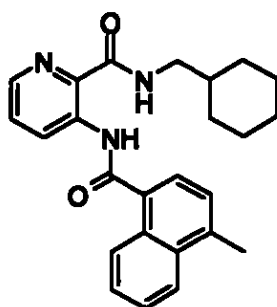
Paso C. *ter*-butil (4-(((2-(((ciclohexilmetil)amino)carbonil)piridin-3-il)amino)carbonil)-1-naftil)carbamato



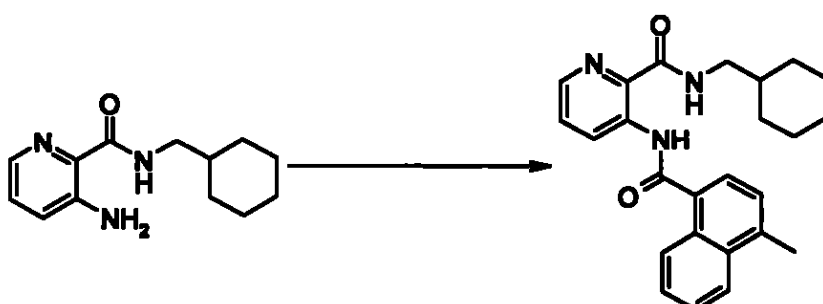
- 10 Una solución de *ter*-butil [4-(4-oxo-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-2-il)-1-naftil]carbamato (0.25 mmol) en DMF (5 mL) (para preparación ver el Paso B siguiente) se trató con ciclohexano metilamina (160 μ L, 139 mg, 0.1.2 mmol) at 0 $^{\circ}$ C. La mezcla se agitó por 18 h a temperatura ambiente. Después de la evaporación del solvente, el compuesto del título fue purificado mediante
- 15 MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) (29.4 mg, 23%). RMN 1 H (400 MHz, CD $_3$ OD) δ 0.91 - 1.04 (m, 2 H), 1.12 - 1.30 (m, 4 H,) 1.56 (s, 9 H), 1.59 - 1.80 (m, 5 H), 3.19 (d, J =7.03 Hz, 2 H,) 7.53 - 7.65 (m, 3 H), 7.81 - 7.86 (m, 1 H), 7.88 - 7.94 (m, 1 H), 8.14 (dd, J =6.74, 3.22 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J =4.39, 1.27 Hz, 1 H), 8.46 - 8.55 (m, 1 H), 9.28 (dd, J =8.49, 1.27 Hz, 1 H).
- 20 MS (ESI) (M+H) $^{+}$ = 503.3. Anal. Calc para C $_{29}$ H $_{34}$ N $_4$ O $_4$ + 0.5 HCl+0.3 H $_2$ O (526.25): C, 66.19, H, 6.72, N, 10.65; Encontrado: C, 66.14 ; H, 6.73; N, 10.24.

Ejemplo 82

***N*-(cicl hexilmetil)-3-[(4-metil-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida**



Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metil-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida



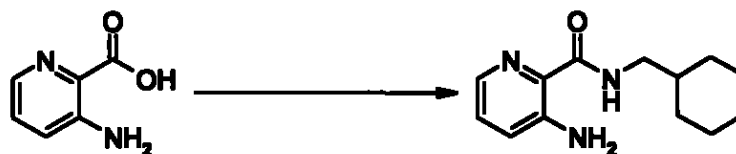
Se agregó cloruro de 4-metil-1-naftalenocarbonilo (80 mg, 0.39 mmol) a una
 10 solución de 3-amino-*N*-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida (61 mg, 0.26
 mmol) (para preparación ver Paso B siguiente) y DMAP (64 mg, 0.52 mmol)
 en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a
 temperatura ambiente, se neutralizó con solución saturada de NaHCO₃ (5
 mL), y se extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas
 15 fueron lavadas con salmuera (2x10 mL) y secadas con Na₂SO₄. Después de
 filtración y concentración, el compuesto del título fue purificado mediante
 MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (4:1) (96 mg, 92 %). RMN
¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.88 - 1.05 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 3 H), 1.52 - 1.68
 (m, 2 H), 1.68 - 1.81 (m, 4 H), 2.76 (s, 3 H), 3.18 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.39 -
 20 7.50 (m, 1 H), 7.54 - 7.65 (m, 3 H), 7.80 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.06 - 8.18 (m, 1
 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.43 - 8.50 (m, 1 H), 9.29 (dd, J=8.59,
 1.56 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 402.0. Anal. Calc para C₂₅H₂₇N₃O₂ + 0.10
 H₂O (403.31): C, 74.45; H, 6.80; N, 10.42. Encontrado: C, 74.42; H 6.89; N,
 10.13.

25

Paso B. 3-amino-*N*-(cicl hexilmetil)piridin-2-carboxamida

219

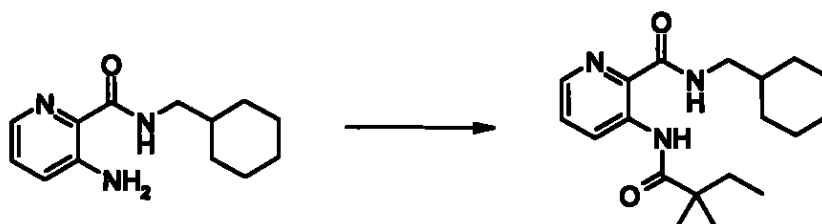
117
220



Se agregó ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (138 mg, 1.0 mmol) a una
 5 solución de ciclohexano metilamina (226 mg, 2.0 mmol) y DIPEA (259 mg,
 0.35 mmol) en DMF (5 mL). Después de agitación por 30 min, se agregó
 HATU (456 mg, 1.2 mmol) a 0 °C. La mezcla resultante se agitó durante la
 noche a temperatura ambiente, se neutralizó con agua (50 ml), y se extrajo
 con EtOAc (3x40 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron lavadas con
 10 agua (2x5 mL), salmuera (5 mL), y secadas con Na₂SO₄. Después de
 filtración y concentración, el compuesto del título fue purificado mediante
 MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (124 mg, 53 %). RMN
¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.93 - 1.07 (m, 2 H), 1.13 - 1.32 (m, 3 H), 1.51 - 1.70
 (m, 2 H), 1.70 - 1.86 (m, 4 H), 3.26 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 6.00 (s, 2 H), 7.00
 15 (dd, J=8.40, 1.37 Hz, 1 H), 7.15 (dd, J=8.40, 4.30 Hz, 1 H), 7.85 (dd, J=4.30,
 1.37 Hz, 1 H), 8.22 (s, 1 H). (MS (ESI) (M+H)⁺ 233.89.

Ejemplo 83

N-(ciclohexilmetil)-3-[(2,2-dimetilbutanilo)amino]piridin-2-carboxamida



20

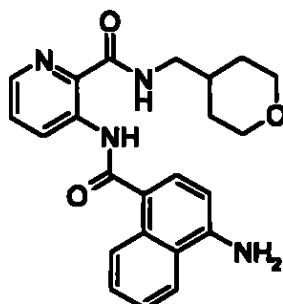
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 82, usando cloruro
 de 2,2-dimetilbutanoilo (30.0 mg, 0.223 mmol), 3-amino-N-
 (ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida (24.3 mg, 0.104 mmol) y DMAP (30.0
 25 mg, 0.246 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se produjo el compuesto del título
 después de purificación mediante MPLC sobre gel de sílice usando
 hexano/EtOAc (9:1) (31.2 mg, 91 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.88 (t,
 J=7.52 Hz, 3 H), 0.94 - 1.08 (m, 2 H), 1.16 - 1.25 (m, 2 H), 1.28 (s, 6 H,) 1.28
 - 1.35 (m, 2 H), 1.56 - 1.64 (m, 1 H), 1.68 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 1.72 - 1.82 (m,
 30 4 H), 3.24 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 7.48 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 8.27 (dd,

220

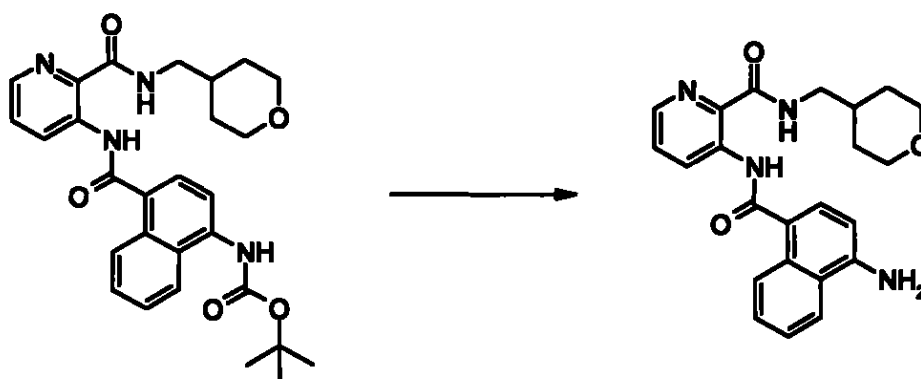
J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 9.04 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H). MS(ESI) (M+H)⁺ 332.0. Anal. Calc para C₁₉H₂₀N₃O₂ + 0.1 H₂O (333.26): C, 68.48; H, 8.81; N, 12.61. Encontrado: C, 68.61; H 8.92; N, 12.28.

5 Ejemplo 84

3-[(4-Amino-1-naftol)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridine-2-carboxamida

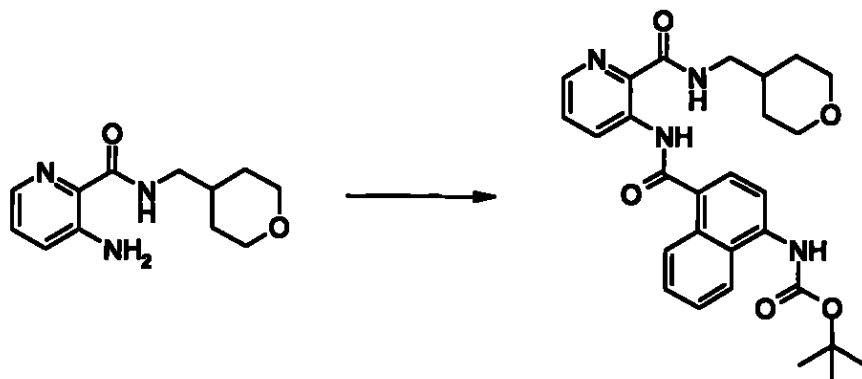


10 Paso A. 3-[(4-amino-1-naftol)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



ter-butil (4-[[[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil)piridin-3-il]amino]carbonil]-1-naftil)carbarnato (377.0 mg, 0.747 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) se trató con HCl 4N /dioxano (5 mL). La mezcla de reacción se agitó por 4 h a temperatura ambiente. Después de concentración y secado *in vacuo*, el compuesto del título se obtuvo como un sólido blanco (374.7 mg, 100 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.20 - 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.77 - 1.95 (m, 1 H), 3.25 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.83 - 3.98 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 1 H), 7.66 - 7.75 (m, 3 H), 7.93 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.01 - 8.12 (m, 1 H), 8.37 (d, J=2.73 Hz, 1 H), 8.53 - 8.65 (m, 1 H), 9.27 (d, J=8.59 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ = 405.0. Anal. Calc para C₂₃H₂₄N₄O₃+1.70 HCl (466.46): C, 59.22; H, 5.55; N, 12.01. Encontrado: C, 59.28; H 5.45; N, 11.87.

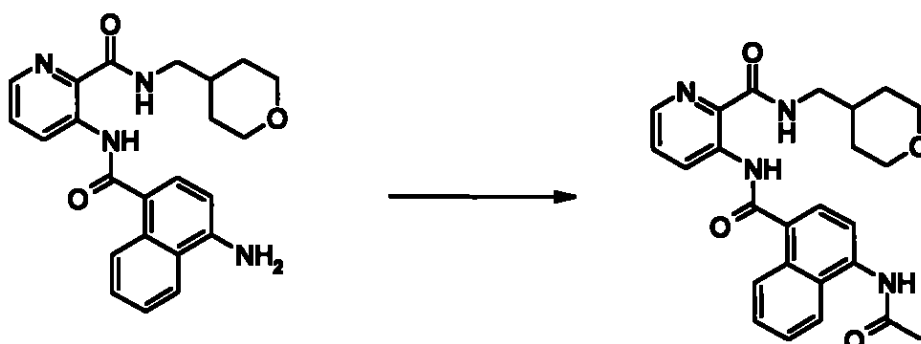
Paso B. *ter*-butil (4-[(2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil)-1-naftil)carbamato



- 5 Se agregó cloruro de oxalilo (3.8 mL, 2.0M, 7.6 mmol) en CH₂Cl₂ a una solución de ácido 4-[(*ter*-butoxicarbonil)amino]-1-naftóico (985.8 mg, 3.42 mmol) y DMAP (459.6 mg, 3.76 mmol) en CH₂Cl₂ (70 mL) a 0 °C. Se agitó por 2 h a temperatura ambiente y el solvente y el exceso de cloruro de oxalilo se evaporó, el residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (70 mL). Se agregó una
- 10 solución de 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (807.2 mg, 3.42 mmol) y DMAP (459.6 mg, 3.76 mmol) en (10 mL). La mezcla resultante se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se lavó con solución saturada de NaHCO₃ (2x10mL) y se secó sobre Na₂SO₄. El compuesto del título fue purificado mediante MPLC sobre gel de sílice
- 15 usando hexano/EtOAc (1:1) (377.0 mg, 22 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.56 (s, 9 H), 1.59 - 1.69 (m, 2 H), 1.79 - 1.95 (m, 1 H), 3.25 (d, J=7.03 Hz, 2 H), 3.32 - 3.44 (m, 2 H), 3.90 (dd, J=11.42, 3.03 Hz, 2 H), 7.53 - 7.86 (m, 3 H), 7.79 - 7.87 (m, 1 H), 7.88 - 7.96 (m, 1 H), 8.14 (dd, J=6.54, 3.42 Hz, 1 H), 8.36 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1
- 20 H), 8.50 (dd, J=6.54, 3.03 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 505.0. Anal. Calc para C₂₈H₃₂N₄O₅+0.50 MeOH (520.01): C, 65.75; H, 6.58; N, 10.76. Encontrado: C, 65.76; H 6.51; N, 10.65..

Ejemplo 85

3-[(4-(acetilamino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida

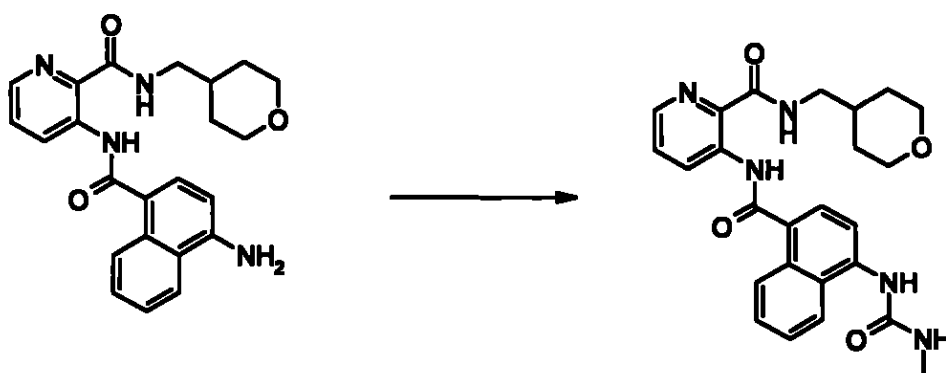


- 5 Se agregó cloruro de acetilo (7.7 mg, 0.099 mmol) a una solución de clorhidrato de 3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (33.4 mg, 0.076 mmol) y DMAP (23.2 mg, 0.19mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL). La mezcla de reacción se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con CH_2Cl_2 (100 mL), se lavó con solución saturada de NaHCO_3 (2x10 mL) y se secó sobre Na_2SO_4 . Después de filtración y concentración, el compuesto del título fue purificado mediante
- 10 MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (27.3 mg, 81 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.22 - 1.39 (m, 2 H), 1.63 (m, 2 H), 1.78 - 1.93 (m, 1 H), 2.30 (s, 3 H), 3.24 (d, $J=6.83$ Hz, 2 H), 3.31 - 3.41 (m, 2 H), 3.90 (m, 2 H), 7.56 - 7.65 (m, 3 H), 7.83 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.90 - 7.94 (m, 1 H),
- 15 8.08 - 8.21 (m, 1 H), 8.37 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.45 - 8.56 (m, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 447.0. Anal. Calc para $\text{C}_{25}\text{H}_{28}\text{N}_4\text{O}_4+0.20$ HCl +0.40 EtOAc (499.25): C, 64.96; H, 6.06, N, 11.22. Encontrado: C, 65.05; H, 6.03; N, 11.16.

20

Ejemplo 86

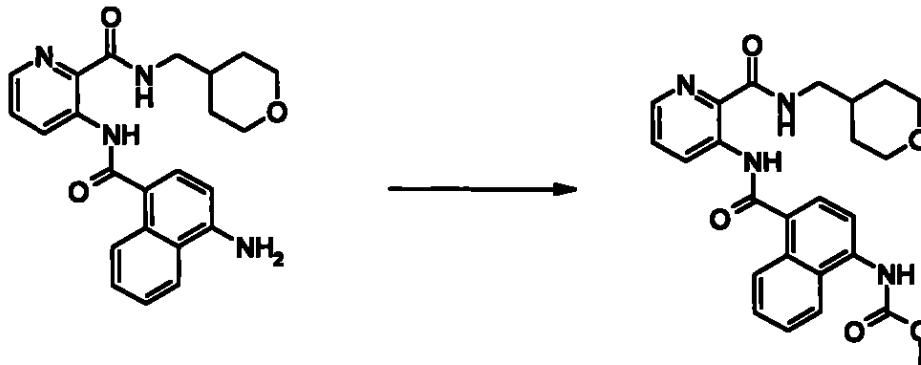
3-[(4-[(metilamino)carbonil]amino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



Se agregó DIPEA (12.6 mg, 17 μ L, 0.0976 mmol) a una suspensión de clorhidrato de 3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (36.0 mg, 0.0816 mmol) en 1,2-dicloroetano (3 mL). Con agitación por 10 min se formó una solución clara. Se agregó metilisocianato (20 mL). La mezcla de reacción fue calentada por 3 días a 60 °C, se diluyó con CH₂Cl₂ (100 mL), se lavó con salmuera (2x10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de filtración y concentración, el compuesto del título fue purificado mediante MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (23.4 mg, 62 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.22 - 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.78 - 1.95 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.25 (d, J=6.83 Hz, 2 H), 3.32 - 3.42 (m, 2 H), 3.91 (m, 2 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.86 - 7.92 (m, 1 H), 7.95 - 8.01 (m, 1 H), 8.12 (dd, J=6.74, 3.03 Hz, 1 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.49 - 8.57 (m, 1 H), 9.27 (dd, J=8.49, 1.46 Hz, 1 H). MS (ESI) (M+H)⁺ 462.0. Anal. Calc para C₂₅H₂₇N₅O₄ + 0.6 MeOH: C, 63.96; H, 6.16; N, 14.57; Encontrado: C, 64.17; H, 6.17; N, 14.30.

Ejemplo 87

Metil (4-[(2-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil)-1-naftil)carbamato



20

Una solución de 3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (45.9 mg, 0.114 mmol), DMAP (56.0 mg, 0.458 mmol) y cloroformiato de metilo (122 mg, 100 μ L, 1.29 mmol) en MeCN (5 mL) se calentó a 100 °C en un instrumento de microondas de Personal Chemistry Smith Synthesizer por 1 h. Después de concentración, el compuesto del título fue purificado mediante MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (18.3 mg, 38 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.20 - 1.44 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.76 - 2.03 (m, 1 H), 3.26 (m, 2 H) 3.32 - 3.46 (m, 2 H), 3.83 (s, 3 H), 3.91 (m, 2 H), 7.45 - 7.72 (m, 3 H), 7.83 - 7.99

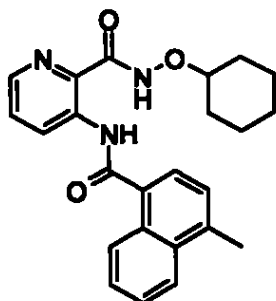
30

(m, 2 H), 8.08 - 8.22 (m, 1 H), 8.38 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.47 - 8.60 (m, 1 H), 9.29 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H). MS (ESI) $(M+H)^+$ 463.0. Anal. Calc para $C_{25}H_{28}N_4O_5 + 0.1$ HCl + 0.9 MeCN + 0.3 H_2O (508.51): C, 63.30, H, 5.83, N, 13.50 Encontrado: C, 63.20 ; H, 5.83; N, 13.45.

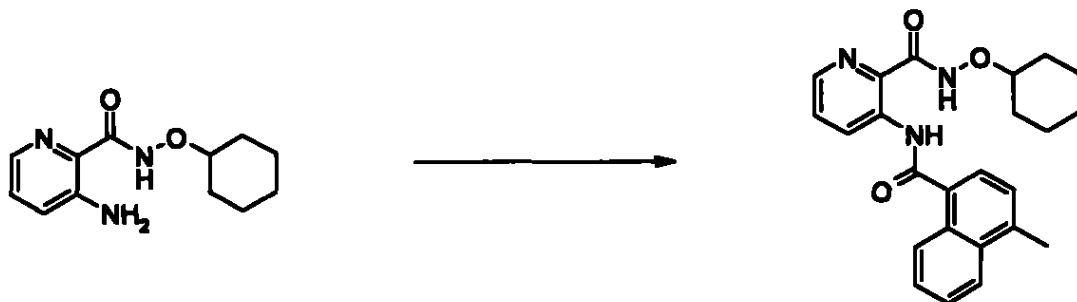
5

Ejemplo 88

N-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida



10 Paso A *N*-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida



Se agregó cloruro de 4-metil-1-naftoil (126.6 mg, 0.62 mmol) a una solución
 15 de 3-amino-*N*-(ciclohexiloxi)piridin-2-carboxamida (97.0 mg, 0.41 mmol)
 (para preparación ver el Paso B siguiente) y DMAP (100.2 mg, 82 mmol) en
 CH_2Cl_2 (10 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura
 ambiente, se neutralizó con solución saturada de $NaHCO_3$ (5 mL), y se
 extrajo con EtOAc (3x50 mL). Las fases orgánicas combinadas fueron
 20 lavadas con (10 mL) y secadas sobre Na_2SO_4 . Después de evaporación del
 solvente, el compuesto del título fue purificado mediante MPLC sobre gel de
 sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (30.5 mg, 18 %). RMN 1H (400 MHz,
 CD_3OD) δ 1.14 - 1.36 (m, 3 H), 1.38 - 1.59 (m, 3 H), 1.72 - 1.82 (m, 2 H),
 1.93 - 2.04 (m, 2 H), 2.76 (s, 3 H), 3.82 - 3.97 (m, 1 H), 7.45 (d, $J=7.23$ Hz, 1
 25 H), 7.53 - 7.67 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.07 - 8.17 (m, 1 H), 8.35
 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.43 - 8.48 (m, 1 H), 9.26 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1

H). MS (ESI) $(M+H)^+ = 404.0$. Anal. Calc para $C_{24}H_{25}N_3O_3 + 0.20 \text{ TFA} + 0.3 \text{ H}_2\text{O}$ (431.69): C, 67.89; H, 6.02; N, 9.73. Encontrado: C, 67.98; H, 6.04; N, 9.54.

5 **Paso B. 3-amino-N-(ciclohexiloxo)piridin-2-carboxamida**

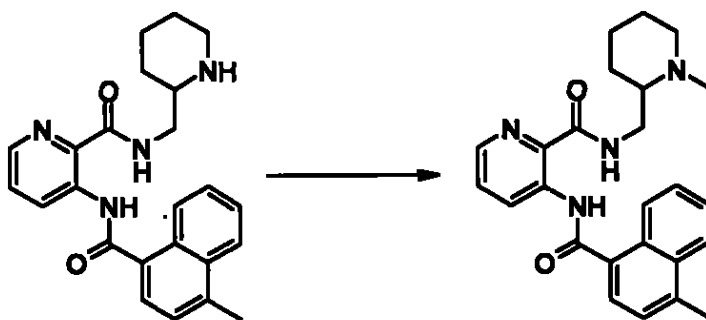


Se agregó HATU (2.32 g, 6.10 mmol) a una solución de O-ciclohexilhidroxilamina (preparada como la ref. A. Miyake *et al J. Antibiot.* 53
 10 (10), 1071-1085, 2000) (0.86 g, 7.50 mmol), DIPEA (1.29 g, 10.0 mmol) y ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (0.69 g, 5.00 mmol) en DMF (20 mL) a 0 °C. La mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc (200 mL), se lavó con H₂O (2x10 mL), salmuera (10 mL) y se secó sobre Na₂SO₄. Después de evaporación del solvente, el compuesto del
 15 título fue purificado mediante MPLC sobre gel de sílice usando hexano/EtOAc (1:1) (1.35 g, 100 %) como un sólido blanco. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.30 (m, 2 H), 1.52 (m, 4 H), 1.80 (m, 2 H), 2.06 (m, 2 H), 3.96 (m, 1 H), 5.93 (s, 2 H), 7.00 (dd, *J*=8.40, 1.37 Hz, 1 H), 7.17 (dd, *J*=8.40, 4.30 Hz, 1 H), 7.82 (dd, *J*=4.30, 1.37 Hz, 1 H), 10.12 (s, 1 H).

20

Ejemplo 89

3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]piridin-2-carboxamida



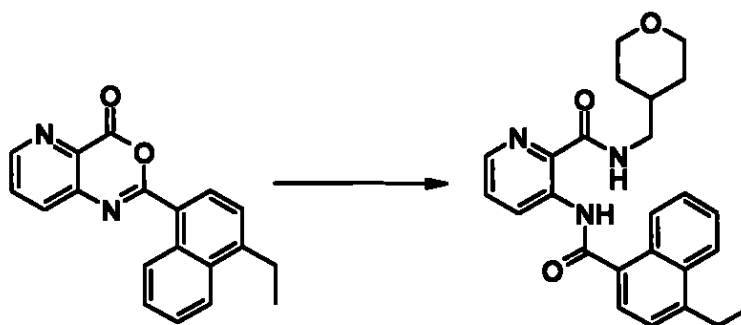
25

A una solución de 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida (sal de TFA, 161 mg) y formaldehído (37 % en H₂O, 100 mg) en CH₂Cl₂ (15 mL) a t.a., se le agregó NaBH(OAc)₃ (300 mg) en una porción. La mezcla de reacción se agitó a t.a. por 3 horas, y luego se concentró. El

residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con NH_4Cl acuoso, se secó (Na_2SO_4), se filtró y concentró. La purificación mediante HPLC de fase reversa produjo el compuesto del título como su sal de TFA (34 mg, 20 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.60 (m, 3H), 1.84 (m, 2H), 2.06 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 2.86 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.42 (m, 1H), 3.58 (m, 1H), 3.98 (m, 1H), 7.43 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.61 (m, 3 H), 7.80 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.15 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.41 (dd, $J=4.4, 1.2$ Hz, 1 H), 8.46 (dd, $J=8.0, 0.8$ Hz, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.8, 0.8$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 417.3.

10 Ejemplo 90

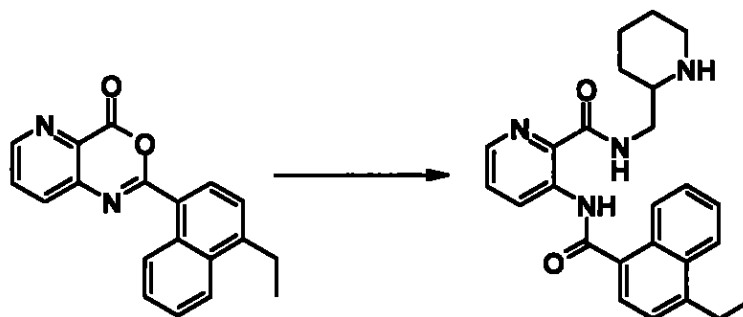
3-[(4-etil-1-naftil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-etil-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (76 mg, 0.25 mmol), y tetrahidro-2*H*-piran-4-metanamina (115 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título después de purificación mediante columna de gel de sílice (18 mg, 17 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.39 (t, $J=7.6$ Hz, 3H), 1.62 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.18 (q, $J=7.6$ Hz, 2H), 3.23 (m, 2 H), 3.34 (m, 2 H), 3.88 (m, 2 H), 7.46 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 7.60 (m, 3 H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1 H), 8.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.35 (d, $J=4.4$ Hz, 1 H), 8.46 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 9.27 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ = 418.0.

25 Ejemplo 91

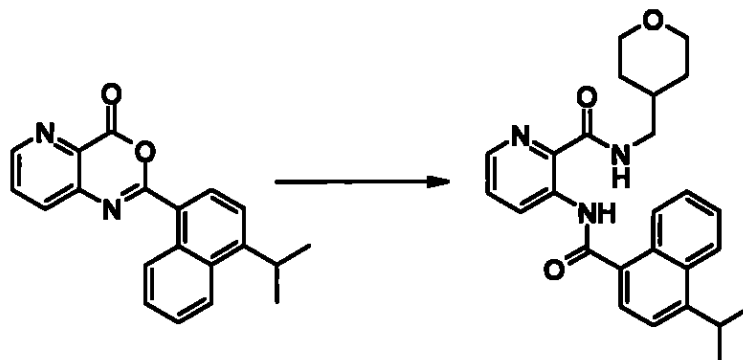
3-[(4-etilo-1-naftol)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-etil-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (76 mg, 0.25 mmol) y (piperidin-2-il-metil)amina (114 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (16 mg, 12 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.38 (t, J=7.6 Hz, 3H), 1.55 (m, 3H), 1.85 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.18 (q, J=7.6 Hz, 2H), 3.29 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 7.43 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 7.62 (m, 3 H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.39 (d, J=4.4 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.26 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 417.0.

Ejemplo 92

15 **3-[(4-isopropil-1-naftol)amino]-N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida**

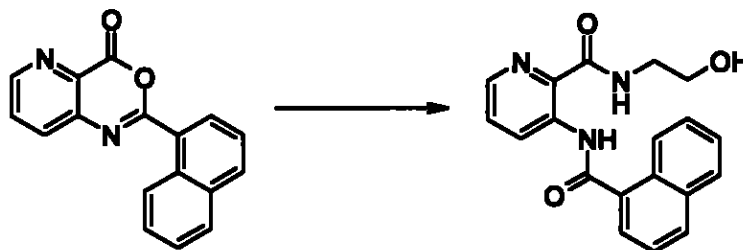


20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-isopropil-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (79 mg, 0.25 mmol), y tetrahidro-2*H*-piran-4-metanamina (115 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título (32 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.30 (m, 2 H), 1.33 (d, J=6.8 Hz, 6H), 1.67 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.06 (m, 1H), 3.30 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.92 (m, 2 H), 7.49 (m, 2 H), 7.70 (brs, 1 H), 7.91 (m,

2 H), 7.98 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1 H), 8.28 (d, $J=4.0$ Hz, 1 H), 8.45 (brs, 1 H), 9.18 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+ = 432.2$.

Ejemplo 93

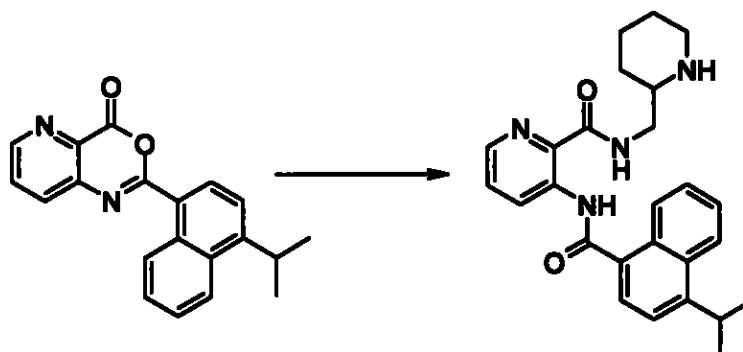
5 ***N*-(2-hidroxietil)-3-(1-naftolamino)piridin-2-carboxamida**



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 2-aminoetanol (122 mg, 2.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (75 mg, 46 %). MS (ESI) $(M+H)^+ 336.0$.

Ejemplo 94

15 **3-[(4-isopropil-1-naftol)amino]-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**



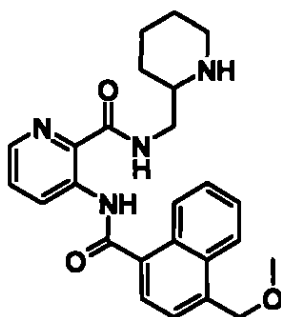
20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-isopropil-1-naftil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (79 mg, 0.25 mmol), y (piperidin-2-il-metil)amina (114 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (25 mg, 18 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.35 (d, $J=6.8$ Hz, 6H), 1.60 (m, 3H), 1.90 (m, 3H), 2.87 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.66 (m, 2H), 7.54 (dd, $J=8.0, 4.0$ Hz, 1 H), 7.60 (m, 1H), 7.76 (brs, 1 H),

25

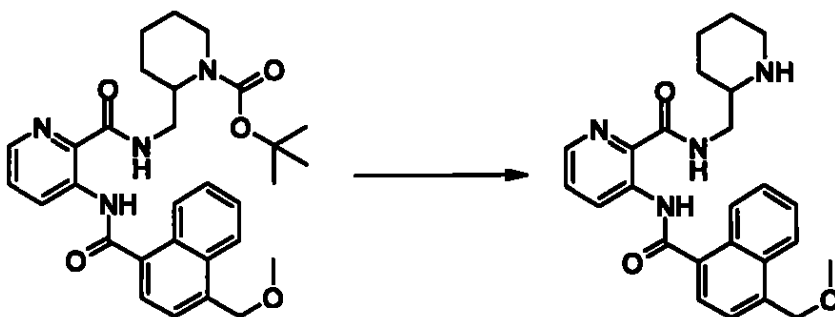
7.94 (m, 2 H), 8.02 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 8.36 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.51 (brs, 1 H), 9.24 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.3.

Ejemplo 95

5 **3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**

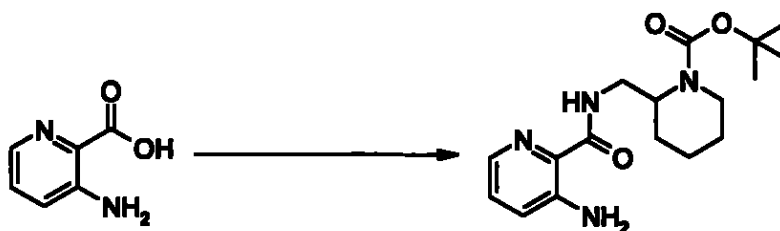


10 **Paso A. 3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**



El *ter*-butil 2-({[(3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-il)carbonilo]amino}metil)piperidin-1-carboxilato crudo (crudo, 0.3 mmol) del
15 Paso D se trató con TFA en CH₂Cl₂ (1:1) por 2 hrs a t.a. La remoción de solventes produjo un residuo que fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (38 mg, 23%).
RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.55 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.23 (m, 2H), 3.49 (s, 3H), 3.55 (m, 2H), 4.97 (s, 2H), 7.61 (m, 3 H), 7.66 (dd,
20 J=8.0, 4.0Hz, 1H), 7.86 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.18 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.28 (dd, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 433.0.

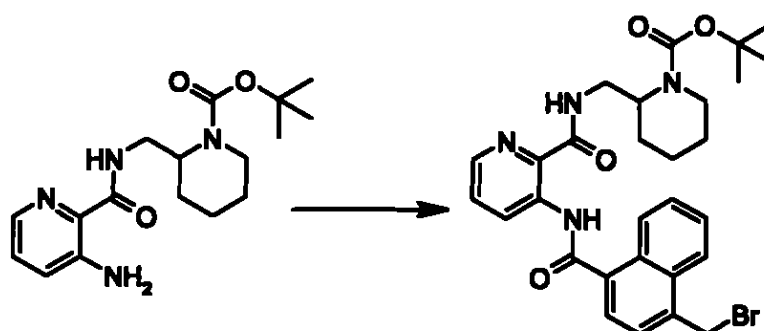
25 **Paso B. *ter*-butil 2-({[(3-amino piridin-2-il)carbonilo]amino}metil)piperidin-1-carboxilato**



A una solución de ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (552 mg, 4.0 mmol), *ter*-butil 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato (1.28 g, 6.0 mmol,) y DIPEA (6.0 mmol) en DMF (25 mL)/THF (10 mL), se le agregó HATU (2.3 g, 6.0 mmol) en una porción. La solución se agitó por 1 hr a t.a. y por 1 hr a 50 °C, y luego se concentró. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, se secó (Na₂SO₄), filtró y concentró. La purificación mediante MPLC produjo el compuesto del título (1.05 g, 79 %).

10

Paso C. *ter*-butil 2-(((3-((4-(bromometil)-1-naftoil)amino)piridin-2-il)carbonyl)amino)metil)piperidin-1-carboxilato



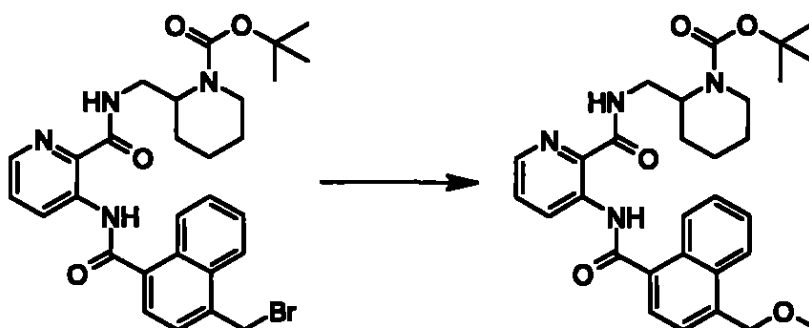
15

A una suspensión de ácido 4-(bromometil)-1-naftóico (100 mg, 0.38 mmol) en CH₂Cl₂ (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de oxalilo (0.5 mL, 1.0 mmol) por gotas. La solución se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, y luego se calentó a 50°C por 30 minutos. Después de la remoción de solventes, el residuo fue agregado a una solución de *ter*-butil 2-(((3-aminopiridin-2-il)carbonyl)amino)metil)piperidin-1-carboxilato (100 mg, 0.3 mmol) y DIPEA (1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a t.a por 2 hr, y fue entonces concentrada. El residuo se usó directamente en el Paso D.

20

Paso D. *ter*-butil 2-(((3-((4-(metoximetil)-1-naftoil)amino)piridin-2-il)carbonyl)amino)metil)piperidin-1-carboxilato

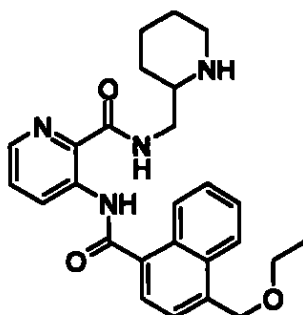
25



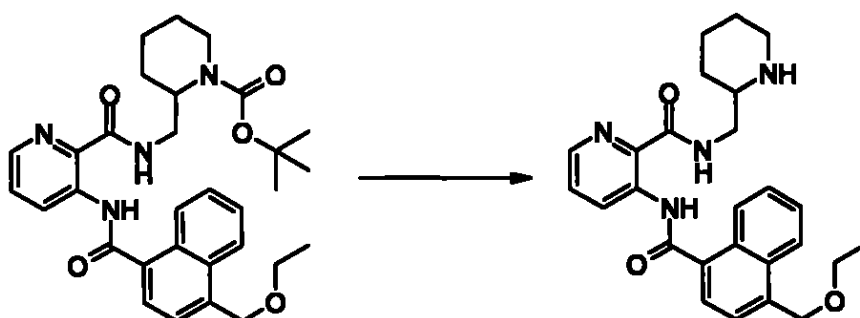
A una solución de *ter*-butil 2-(((3-([4-(bromometil)-1-naftoil]amino)piridin-2-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato (crudo, 0.3 mmol) en MeOH (10 mL) se le agregó NaOMe (30 % en MeOH, 1.0 mL) a 0 °C. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, y fue entonces concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La remoción de solventes produjo el compuesto del título crudo, que se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 96

3-([4-(etoximetil)-1-naftoil]amino)-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



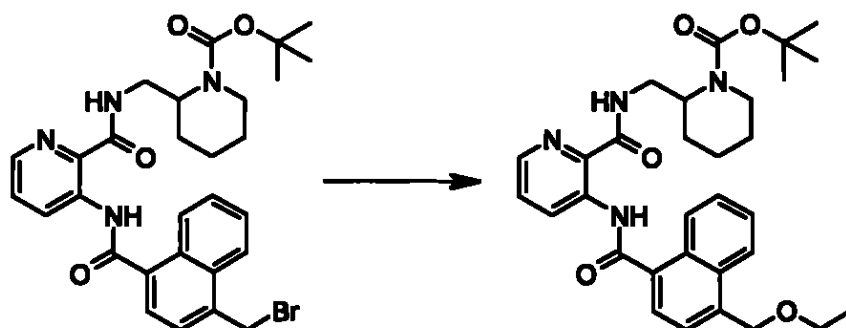
Paso A. 3-([4-(etoximetil)-1-naftoil]amino)-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



El *tert*-butil 2-({(3-{[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato crudo del Paso B se trató con TFA en CH₂Cl₂ (1:1) por 2 hrs a t.a. La remoción de solventes produjo un residuo que fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el
 5 compuesto del título como su sal de TFA (55 mg, 57 %). MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0.

Paso B. *ter*-butil 2-({(3-{[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il)carbonilo]amino)metil)piperidin-1-carboxilato

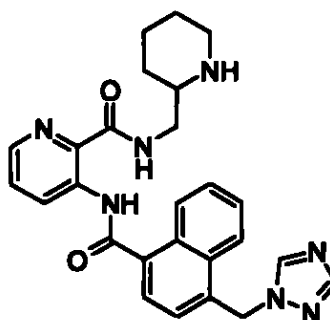
10



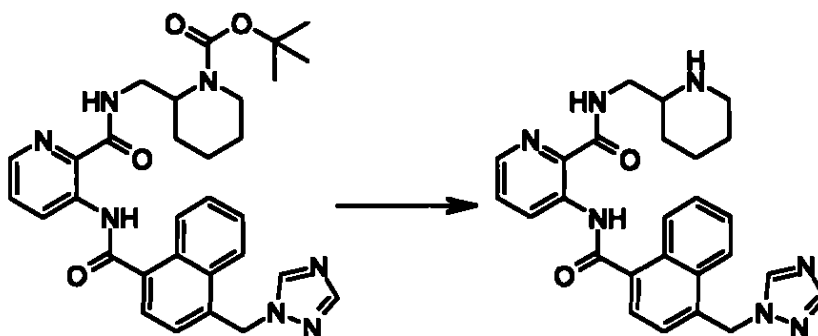
A una solución de *ter*-butil 2-({(3-{[4-(bromometil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino)metil)piperidin-1-carboxilato (100 mg) en EtOH (5 mL) se le
 15 agregó NaOEt (100 mg) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, y fue entonces concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La remoción de solventes produjo el compuesto del título crudo, que se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 97

***N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-{[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida**

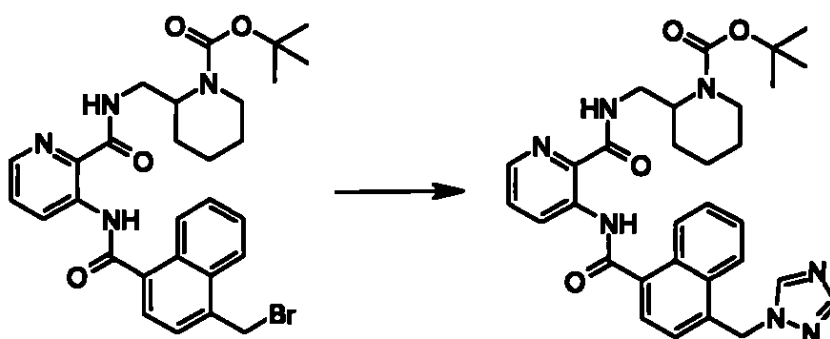


Paso A. *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



- Los productos crudos del Paso B se trataron con TFA en CH₂Cl₂ (1:1) por 2 hrs a t.a. La remoción de solventes produjo un residuo, que fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida como su sal de TFA (25 mg, 21 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.02 (s, 2H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.66 (m, 3 H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.05 (s, 1H), 8.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=4.0 Hz, 1 H), 8.48 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.63 (s, 1H), 9.28 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

Paso B. *ter*-butil 2-([[(3-[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-carboxilato

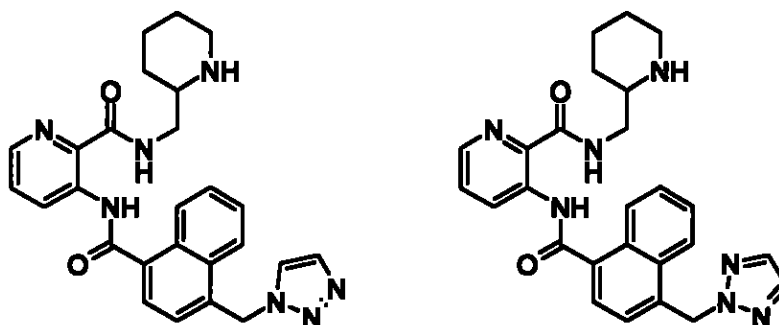


- A una solución de *ter*-butil 2-([[(3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-il)carbonil]amino]metil)piperidin-1-carboxilato (100 mg) en DMF (5 mL) se le agregó 1,2,4-triazol (300 mg, 4.3 mmol) a t.a. La solución se agitó a 90 °C por 2 hr, y fue entonces concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La remoción de solventes produjo los productos crudos, que se usaron directamente en el Paso A.

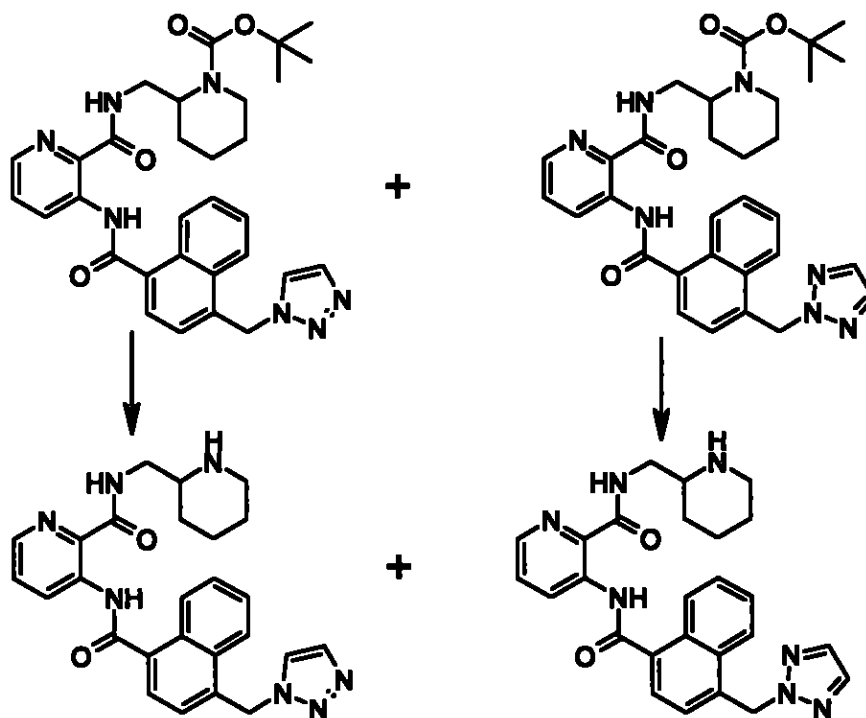
Ejemplos 98 & 99

***N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-([4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida**

***N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-([4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida**



Paso A. *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-([4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida
y *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-([4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida

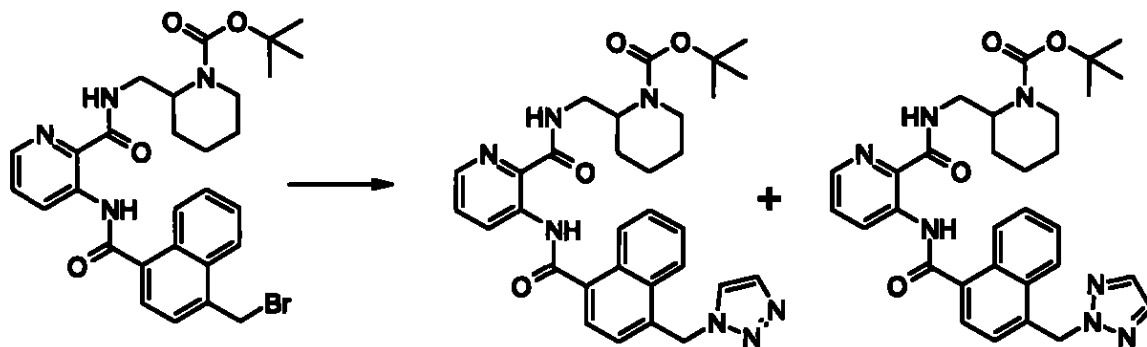


Los productos crudos del Paso B fueron tratados con TFA en CH₂Cl₂ (1:1) por 2 hrs a t.a. La remoción de solventes produjo un residuo, que fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-

{[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida como su sal de TFA (58 mg, 32 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.22 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.21 (s, 2H), 7.35 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.64 (m, 3 H), 7.77 (s, 1H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.02 (s, 1H), 8.26 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.41 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.47 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

y *N*-(piperidin-2-ilmetil)-3-{[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida como su sal de TFA (12 mg, 7 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.54 (m, 3H), 1.88 (m, 3H), 2.84 (m, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.56 (m, 2H), 6.18 (s, 2H), 7.32 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (m, 3 H), 7.73 (s, 2H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.30 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.41 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1 H), 8.45 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.27 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

Paso B. *ter*-butil 2-{{{3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il]carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato y *ter*-butil 2-{{{3-[[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il]carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato



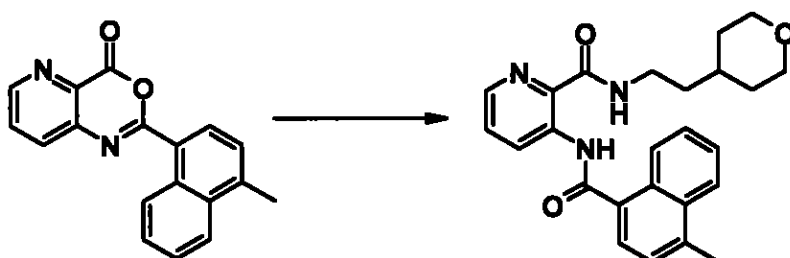
A una solución de *ter*-butil 2-{{{3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino}piridin-2-il]carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato (150 mg) en DMF (5 mL) se le agregó 1,2,4-triazol (500 mg, 7.2 mmol) a t.a. La solución se agitó a 90 °C por 2 hr, y fue entonces concentrada. El residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La remoción de solventes produjo los productos crudos, que se usaron directamente en el Paso A.

5

Ejemplo 100

3-[(4-metil-1-naftil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida

10



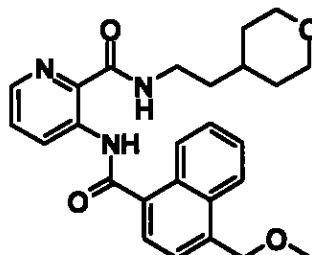
15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (960 mg, 3.3 mmol), y [2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]amina (1.29 g, 10.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (584 mg, 33 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.35 (m, 2 H), 1.63 (m, 5 H), 2.75 (s 3 H), 3.40 (m, 4 H), 3.97 (m, 2 H), 7.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.06 (m, 1H), 8.27 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.44 (m, 1 H), 8.58 (m, 1H), 9.40 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 12.78 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 418.0.

20

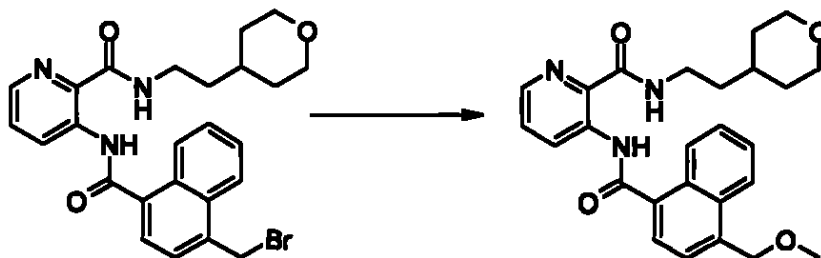
Ejemplo 101

3-[[4-(metoximetil)-1-naftil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida

25



Paso A. 3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida

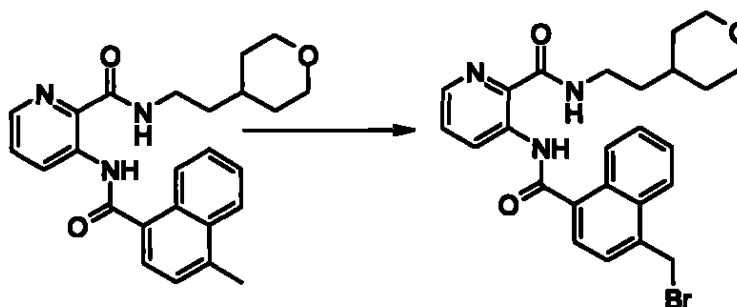


5

A una solución de 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida del Paso B en MeOH (10 mL) se le agregó NaOMe (30 % en MeOH, 1.0 mL) a 0°C. La solución se agitó a temperatura ambiente por 1 hr, y luego fue concentrada. El residuo se
 10 disolvió en EtOAc, se lavó con salmuera, y se secó (Na₂SO₄). La remoción de solventes produjo un residuo, que fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (9 mg, 7 %).
 RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34 (m, 2 H), 1.60 (m, 5 H), 3.43 (m, 4 H), 3.48 (s 3 H), 3.95 (m, 2 H), 4.96 (s, 2H), 7.54 (dd, J = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.59 (m,
 15 3H), 7.87 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.14 (m, 1H), 8.28 (d, J=4.0 Hz, 1H), 8.43 (m, 1 H), 8.56 (m, 1H), 9.41 (dd, J=8.0, 1.2 Hz, 1H), 12.82 (brs, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 448.0.

Paso B. 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida

20

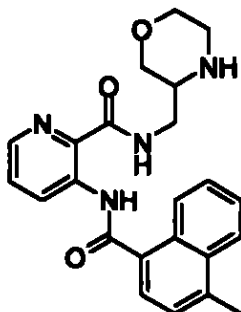


A una solución de 3-[[4-(metil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.24 mmol) y NBS (150 mg, 0.8 mmol) en 1,2-C₂H₄Cl₂ (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (5 mg) en una porción. La solución se
 25

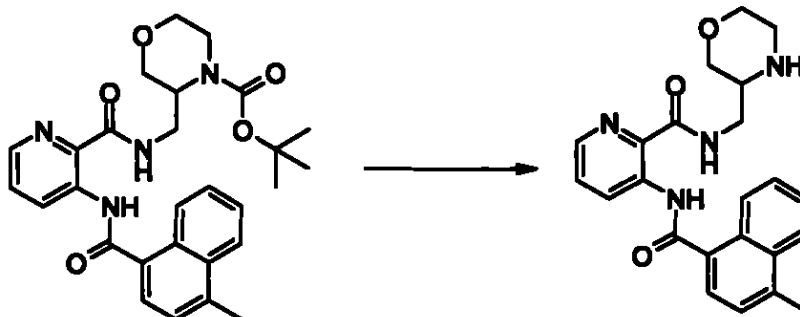
calentó a 80 °C por 2.5 horas, se enfrió a temperatura ambiente, se concentró y el residuo fue purificado directamente en el Paso A.

Ejemplo 102

3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida

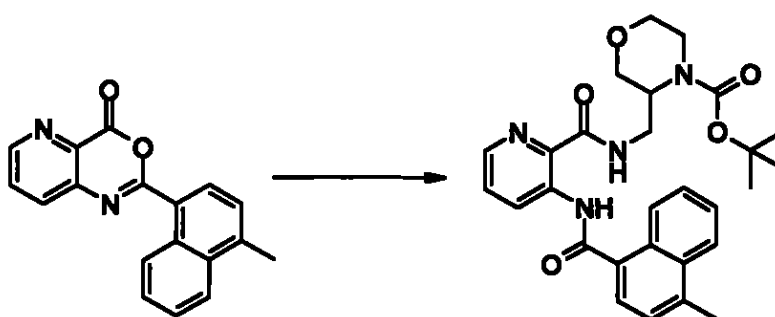


Paso A: 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida



El *ter*-butil 3-[[[3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-il]carbonil)amino]metil]morfolin-4-carboxilato crudo del Paso B se trató con TFA en CH₂Cl₂ (1:1) por 1 hr a t.a. Después de evaporación, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA (29 mg, 16 % para dos Pasos). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2.68 (s, 3H), 3.02 (m, 1H), 3.21 (m, 2H), 3.47 (m, 2H), 3.59 (m, 2H), 3.82 (m, 1H), 3.92 (m, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.54 (m, 3H), 7.71 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.06 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.39 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.20 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ = 405.2.

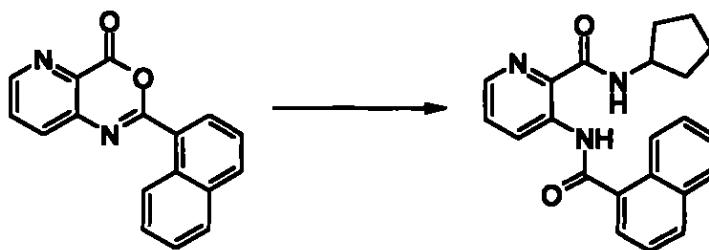
Paso B: *ter*-butil 3-[[[3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-il]carbonil)amino]metil]morfolin-4-carboxilato



5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.35 mmol), y *ter*-butil 3-(aminometil)morfolin-4-carboxilato (216 mg, 1.0 mmol) se produjo el *ter*-butil 3-[[[3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-ilo]carbonilo]amino]metil]morfolin-4-carboxilato crudo, que se usó directamente en el Paso A.

Ejemplo 103

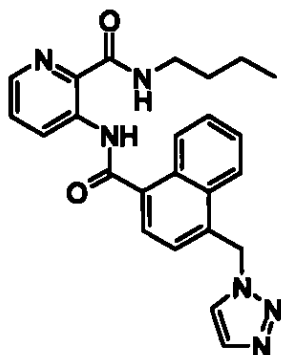
10 **N-ciclopentil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridinocarboxamida**



Una solución de 2-(1-naftil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.365 mmol) en DMF (1 mL) se trató con ciclopentilamina (0.22 mL, 2.16 mmol) a
15 temperatura ambiente. La mezcla se agitó por 3 h a temperatura ambiente. Después de evaporación del solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa (40-95% CH₃CN en H₂O) para dar el compuesto del título como su sal de TFA (22.1 mg, 13%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.52-1.66 (m, 4 H), 1.70-1.80 (m, 2 H), 1.94-2.02 (m, 2 H), 4.18-4.25 (m, 1 H), 7.54-7.62 (m, 4 H), 7.89-7.91 (m, 1 H), 7.93-7.97 (m, 1 H), 8.05-8.07 (m, 1 H), 8.34 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.42-8.45 (m, 1 H), 9.28 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 360.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₂H₂₁N₃O₂+0.40CH₃OH: C 72.28, H 6.12, N 11.29; Encontrado C 72.23, H 6.03, N 11.13.
20

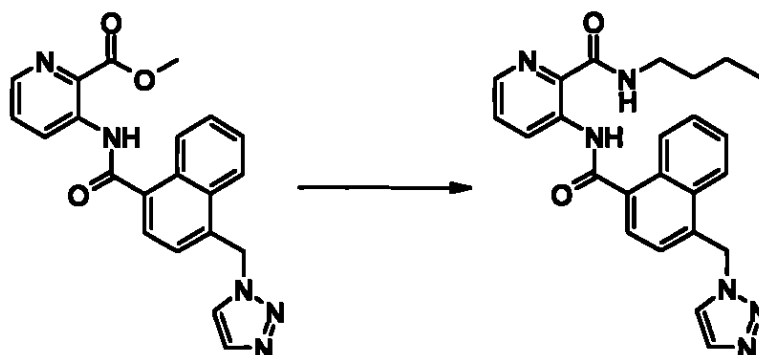
Ejemplo 104

***N*-butil-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



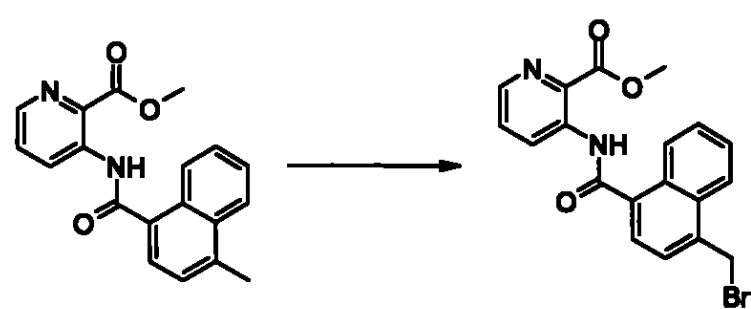
5

Paso A. *N*-butil-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



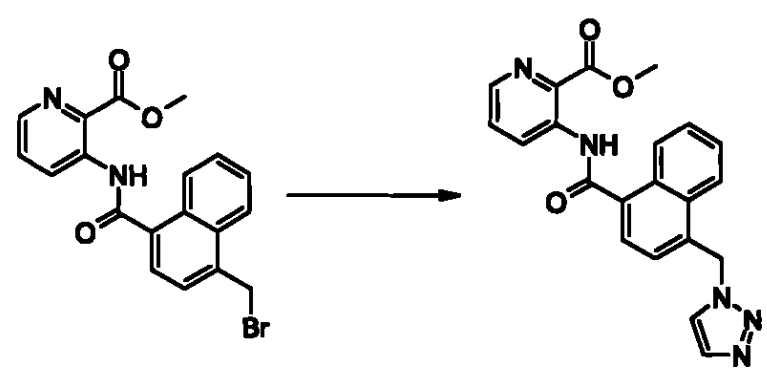
- 10 A una solución de metil 3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.26 mmol) en DMF (1.7 mL) se le agregó butilamina (0.15 mL, 1.51 mmol) a temperatura ambiente. La solución se calentó a 80°C por 2 horas y se enfrió hasta temperatura ambiente. La evaporación del solvente y la purificación mediante HPLC de
- 15 fase reversa (40-95% CH₃CN en H₂O) produjo el compuesto del título como su sal de TFA (16.5 mg, 3%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.95 (t, J=7.32 Hz, 3 H), 1.36-1.46 (m, 2 H), 1.57-1.64 (m, 2 H), 3.39 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.45 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 7.74 (br.s, 1 H), 7.88 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H),
- 20 8.30 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.45-8.51 (m, 1 H), 8.54-8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 429.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₄H₂₄N₆O₂: C 67.27, H 5.65, N 19.61; Encontrado C 68.29, H 5.74, N 19.50.

Paso B. Metil 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato



5 A una solución de metil 3-[[4-metil-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (700 mg, 2.2 mmol) y NBS (979 mg, 5.5 mmol) en DCE (44 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (30 mg, 0.12 mmol), en una porción. La solución se calentó a 110 °C por 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución fue concentrada, y el
10 residuo se usó directamente en el Paso C. MS (ESI) (M+H)⁺ 400.92.

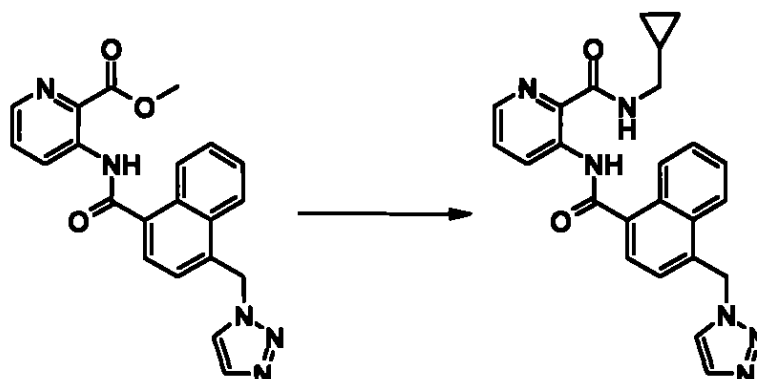
Paso C. Metil 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato



15 A una solución de metil 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (410 mg, 1.05 mmol) en DMF (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,2,3-triazol (1.8 mL, 31.2 mmol), en una porción. La solución se calentó a 100°C por 1 hora, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente.
20 La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 387.95.

Ejemplo 105

***N*-(ciclopropilmetil)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil] carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



5

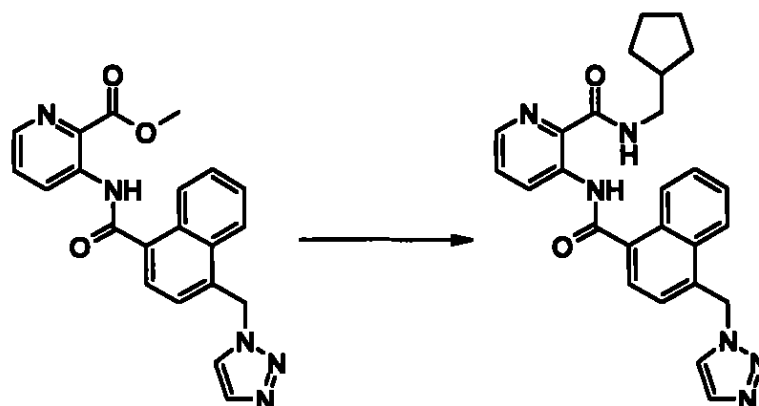
Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (200 mg, 0.52 mmol) y ciclopropanometilamina (0.27 mL, 3.12 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (42.2 mg, 15 %) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (40-95% CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.26-0.30 (m, 2 H), 0.55-0.60 (m, 2 H), 1.01-1.11 (m, 1 H), 3.26 (dd, J=7.03, 5.86 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.47 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 7.75 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.98-7.80 (m, 1 H), 8.33 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.55-8.57 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 427.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₄H₂₂N₆O₂+0.10CF₃COOH + 0.10CH₃OH: C 66.17, H 5.14, N 19.05; Encontrado C 66.26, H 5.24, N 19.10.

15

Ejemplo 106

***N*-(ciclopentilmetil)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil] carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**

20

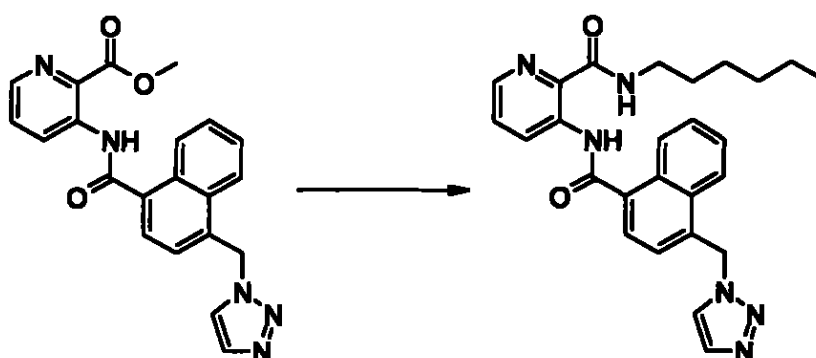


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (200 mg,
 5 0.52 mmol) y ciclopentanometilamina (0.92 mL, 3.12 mmol, 3.4 M en MeOH)
 se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (16.3 mg, 6%)
 siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (50-95% de CH₃CN
 en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.22-1.30 (m, 2 H), 1.53-1.67 (m, 4 H),
 1.76-1.85 (m, 2 H), 2.12-2.21 (m, 1 H), 3.32-3.35 (m, 2 H), 3.49 (s, 1 H), 6.07
 10 (s, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1
 H), 7.57-7.63 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.00-8.02 (m,
 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.51-8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59,
 1.37 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 455.0; Anal. (C, H, N) calc
 para C₂₆H₂₆N₆O₂ + 0.10CF₃COOH + 0.40CH₃OH: C 66.73, H 5.83, N 17.55;
 15 Encontrado C 66.85, H 5.70, N 17.43.

Ejemplo 107

N-hexil-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida

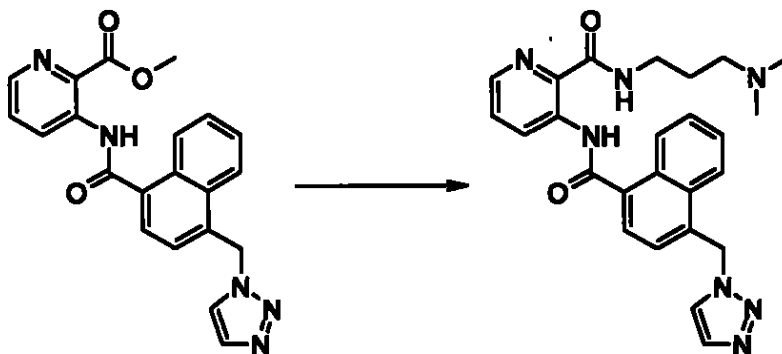
20



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (100 mg,
 0.26 mmol) en DMF (1 mL) y hexilamina (0.2 mL, 1.51 mmol) se produjo el
 compuesto del título como su sal de TFA (27.6 mg, 18%) siguiendo la
 5 purificación de HPLC de fase reversa (40-95% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H
 (400 MHz, CDCl₃) δ 0.86-0.90 (m, 3 H), 1.28-1.41 (m, 6 H), 1.58-1.65 (m, 2
 H), 3.36-3.41 (m, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.40 (s, 1 H), 7.44 (d, J=7.42 Hz, 1 H),
 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.56-7.63 (m, 2 H), 7.70 (s, 1 H), 7.88 (d,
 J=7.42 Hz, 1 H), 8.00-8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.46 Hz, 1 H), 8.47-
 10 8.50 (m, 1 H), 8.55-8.57 (m, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.46 Hz, 1 H), 12.95 (s, 1
 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 457.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₈N₆O₂+1.80H₂O:
 C 63.87, H 6.51, N 17.19; Encontrado C 63.36, H 5.77, N 18.92.

Ejemplo 108

15 ***N*-[3-(dimetilamino)propil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]
 carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**

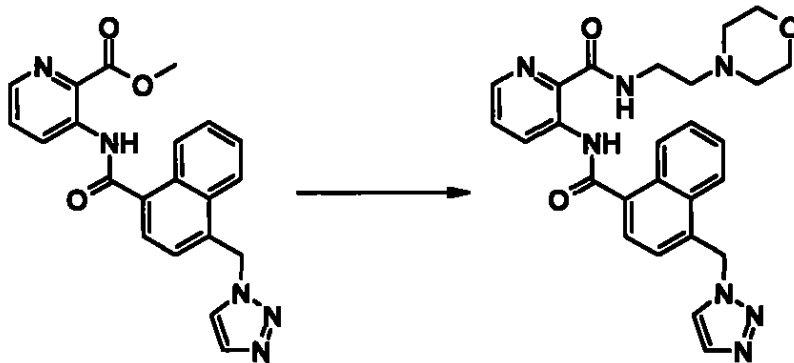


20 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (100 mg,
 0.26 mmol) en DMF (1 mL) y *N,N*-dimetil-1,3-propanodiamina (0.2 mL, 1.51
 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (83.7 mg,
 56%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (20-50% de
 25 CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 2.06-2.10 (m, 2 H), 2.80 (s, 6
 H), 3.07-3.11 (m, 2 H), 3.46-3.51 (q, 2 H), 6.07 (s, 2 H), 7.39 (d, J=7.22 Hz, 1
 H), 7.49 (s, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57-7.64 (m, 2 H), 7.72 (s,
 1 H), 7.84 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.01-8.03 (m, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.37 Hz,
 1 H), 8.54-8.57 (m, 1 H), 8.75-8.78 (m, 1 H), 9.36 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1
 30 H), 12.68 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 458.0; Anal. (C, H, N) calc para

$C_{25}H_{27}N_7O_2 + 1.60CF_3COOH + 0.70H_2O$: C 51.90, H 4.62, N 15.10;
Encontrado C 51.89, H 4.63, N 15.02.

Ejemplo 109

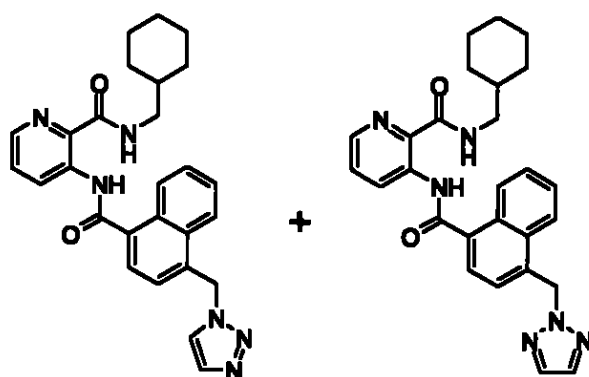
5 ***N*-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil] carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



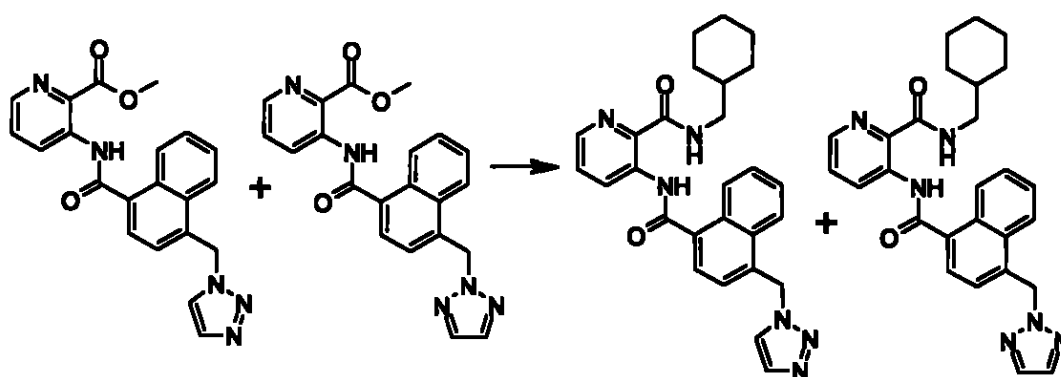
10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (100 mg, 0.26 mmol) en DMF (1 mL) y 4(2-aminoetil)morfolin (0.2 mL, 1.51 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (66.4 mg, 42%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (10-95% de CH_3CN en H_2O). RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 2.68-3.00 (m, 2 H), 3.33-3.36 (m, 2 H),
15 3.66-3.70 (m, 2 H), 3.78-4.03 (m, 6 H), 6.07 (s, 2 H), 7.38 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.58-7.65 (m, 2 H), 7.80 (m, 1 H), 7.84 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.96-7.80 (m, 1 H), 8.13-8.14 (m, 1 H), 8.27 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.51-8.55 (m, 1 H), 9.02-9.05 (m, 1 H), 9.32 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.50 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 486.0.
20

Ejemplos 110 & 111

***N*-(Ciclohexilmetil)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino] piridin-2-carboxamida y *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[[4-(2*H*-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**
25

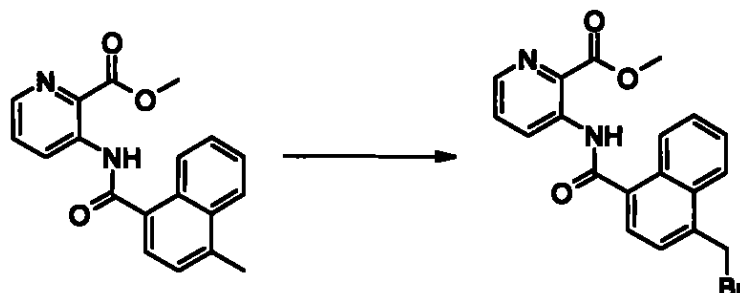


Paso A. N-(Ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida y N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando los
 10 productos crudos del Paso C (116 mg, 0.3 mmol) y (ciclohexilmetil)amina
 (170 mg, 1.5 mmol) se produjo *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida como su sal de TFA después
 de purificación mediante HPLC de fase reversa (59 mg, 34 %). RMN ¹H (400
 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (m, 2 H), 1.16 (m, 3H), 1.66 (m, 6 H), 3.12 (d, J=6.8 Hz,
 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.41 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.59
 15 (m, 2H), 7.75 (brs, 1 H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.17 (m, 1
 H), 8.32 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.23 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H);
 MS (ESI) (M+H)⁺ 469.0;
 y *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-
 20 carboxamida como su sal de TFA (59 mg, 34 %). RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃) δ 0.93 (m, 2H), 1.17 (m, 3H), 1.68 (m, 6H), 3.12 (d, J=6.8 Hz, 2H),
 6.14 (s, 2H), 7.33 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (m, 3 H), 7.71 (s, 2H), 7.83 (d,
 J=8.0 Hz, 1 H), 8.24 (m, 1 H), 8.32 (m, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.23 (d, J=8.0 Hz,
 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 469.2.

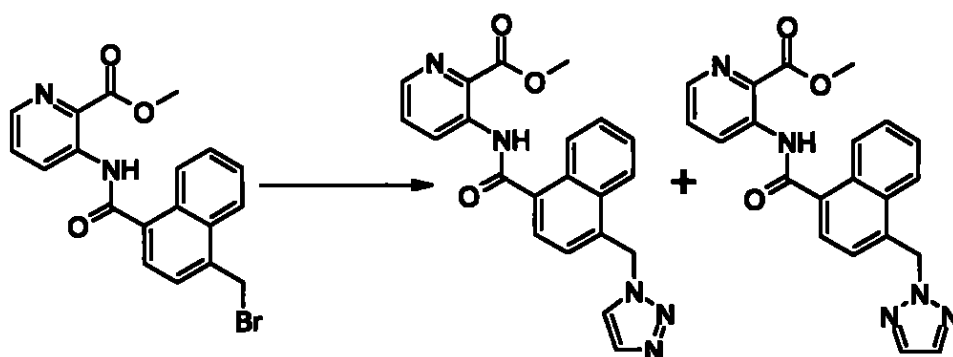
Paso B. Metil 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato



5

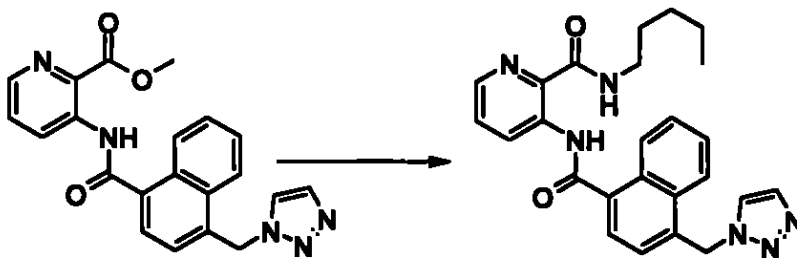
A una solución de metil 3-[[4-(1-naftoil)amino]piridin-2-carboxilato (96 mg, 0.3 mmol) y NBS (107 mg, 0.6 mmol) en DCE (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (5 mg), en una porción. La solución se calentó a 110°C por 2 horas, y luego se enfrió hasta
10 temperatura ambiente. La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en el Paso C. MS (ESI) (M+H)⁺ 400.92.

Paso C. Metil 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato y metil 3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato
15



A una solución de metil 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato cruda del Paso C (0.3 mmol) en DMF (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,2,3-triazol (138 mg, 2.0 mmol), en una porción. La solución se calentó a 100°C por 1 hora, y luego se enfrió hasta temperatura ambiente. La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en
20 el Paso A.

25

Ejemplo 112***N*-pentil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

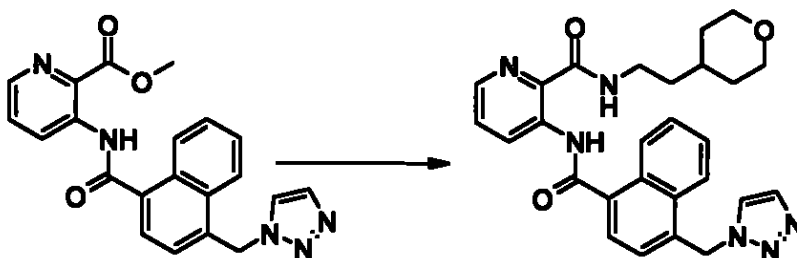
3

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (116 mg, 0.3 mmol) y pentan-1-amina (130 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (55 mg, 33 %). ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ AZM1229-49; MS (ESI) (M+H)⁺ 443.0.

10

Ejemplo 113***N*-[2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

15



20

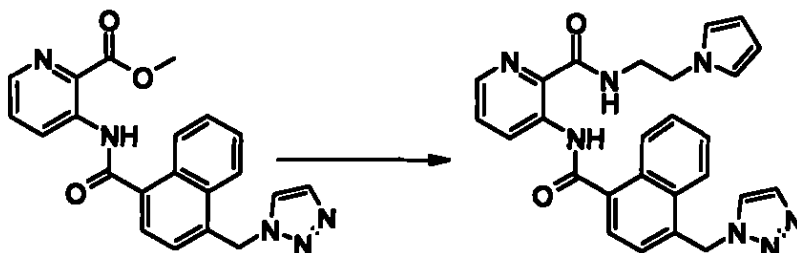
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (116 mg, 0.3 mmol) y 2-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)etanamina (194 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (118 mg, 66 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.21 (m, 2 H), 1.49 (m, 3H), 1.60 (m, 2 H), 3.30 (m, 4 H), 3.84 (m, 2 H), 6.15 (s, 2 H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.74 (brs, 1 H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.18 (m, 1

25

H), 8.31 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.22 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 448.0.

Ejemplo 114

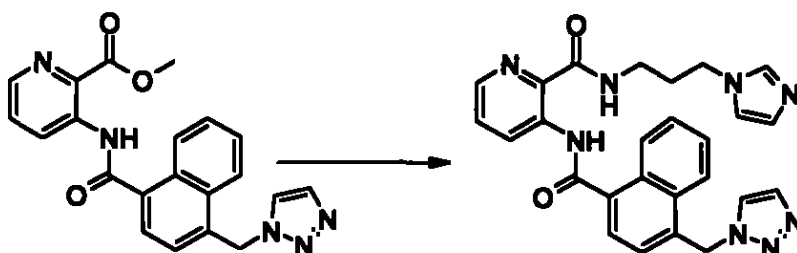
N-[2-(1H-pirrol-1-ilo)etil]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



Si siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (116 mg, 0.3 mmol) y [2-(1H-pirrol-1-ilo)etil]amina (165 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (39 mg, 22 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3.58 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 4.02 (d, J=6.4 Hz, 2 H), 5.98 (brs, 2H), 6.15 (s, 2 H), 6.63 (brs, 2H), 7.38 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.6, 4.5 Hz, 1H), 7.59 (m, 2H), 7.74 (brs, 1 H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.95 (brs, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.20 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 466.0.

Ejemplo 115

N-[3-(1H-imidazol-1-ilo)propil]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida

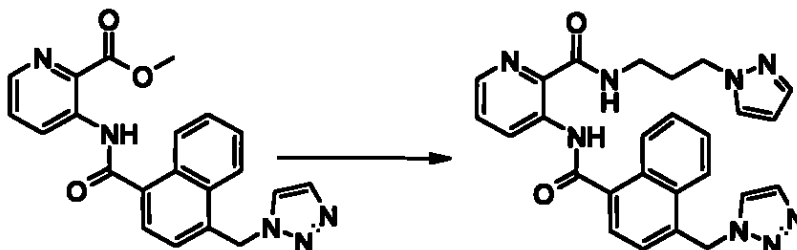


Si siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (116 mg,

0.3 mmol) y [3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]amina (188 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (92 mg, 52 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2.15 (m, 2 H), 3.39 (m, 2 H), 4.26 (m, 2H), 6.17 (s, 2 H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.46 (m, 1H), 7.59 (m, 4H), 7.75 (brs, 1 H), 7.84 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.0 (brs, 1 H), 8.19 (m, 1 H), 8.36 (dd, J=4.5, 1.3 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 8.90 (s, 1H), 9.22 (dd, J=8.6, 1.3 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 481.0.

Ejemplo 116

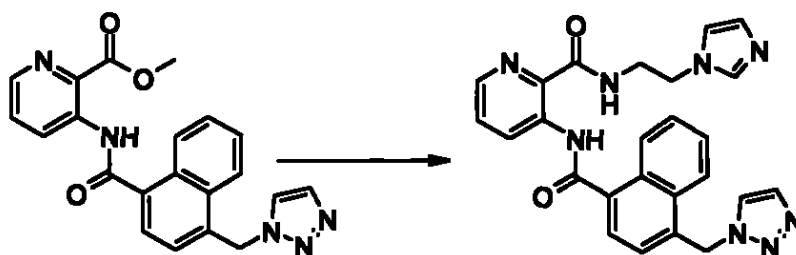
***N*-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (116 mg, 0.3 mmol) y [3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]amina (188 mg, 1.5 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (62 mg, 35 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 2.01 (m, 2 H), 3.23 (m, 2 H), 4.13 (m, 2H), 6.04 (s, 2 H), 6.18 (s, 1H), 7.23 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.43 (m, 1H), 7.47 (m, 3H), 7.58 (brs, 1 H), 7.69 (m, 1H), 7.74 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.88 (brs, 1 H), 8.06 (m, 1 H), 8.21 (d, J=4.5 Hz, 1 H), 8.41 (m, 1 H), 9.11 (d, J=8.0 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 481.0.

Ejemplo 117

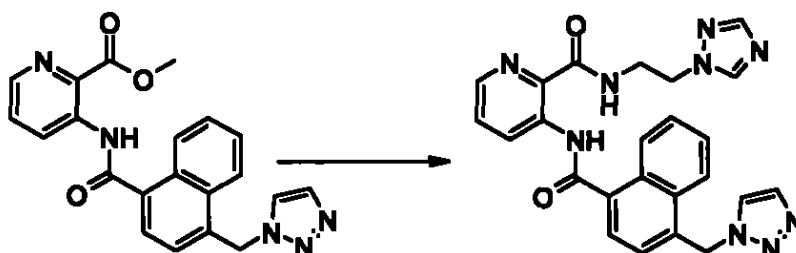
***N*-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-ylmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxilato (116 mg,
 0.3 mmol) y [2-(1H-imidazol-1-il)etil]amina (167 mg, 1.5 mmol) se produjo el
 compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante
 HPLC de fase reversa (48 mg, 28 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 3.77
 (m, 2 H), 4.40 (m, 2H), 6.14 (s, 2 H), 7.33 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.44 (s, 1H),
 7.57 (m, 4H), 7.74 (brs, 1 H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 8.17
 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.30 (m, 1 H), 8.43 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.90 (s, 1H), 9.17
 (dd, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 467.0.

Ejemplo 118

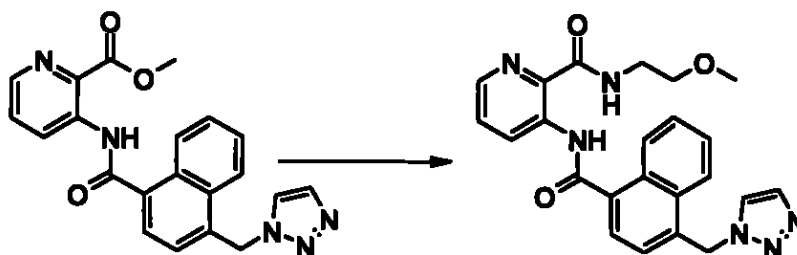
**N-[2-(1H-1,2,4-triazol-1-il)etil]-3-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]
 amino]piridin-2-carboxamida**



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-([4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxilato (116 mg,
 0.3 mmol) y 2-(1H-1,2,4-triazol-1-ilo)etanamina (168 mg, 1.5 mmol) se
 produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación
 mediante HPLC de fase reversa (46 mg, 26 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD)
 δ 3.78 (m, 2 H), 4.46 (m, 2H), 6.19 (s, 2 H), 7.42 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.59 (m,
 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.83 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.98 (brs, 1 H), 8.17 (s, 1 H),
 8.21 (m, 1 H), 8.32 (m, 1H), 8.45 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 8.77 (s, 1H), 9.23 (d,
 $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 468.0.

Ejempl 119

***N*-(2-metoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**



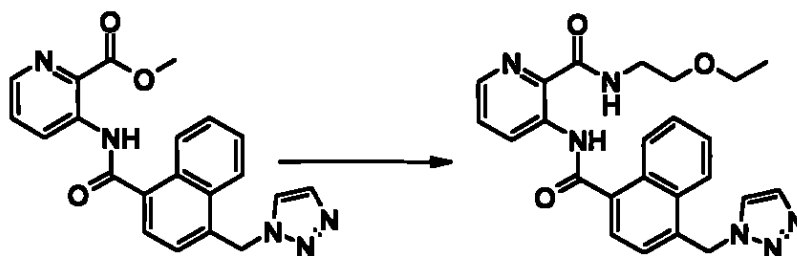
5

Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg, 0.15 mmol) y (2-metoxietil)amina (75 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (42 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3.35 (s, 3 H), 3.52 (m, 4H), 6.21 (s, 2 H), 7.46 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.63 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.89 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.97 (brs, 1 H), 8.23 (m, 1 H), 8.37 (dd, J=8.0, 1.3Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.28 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0.

15

Ejemplo 120

***N*-(2-etoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**



20

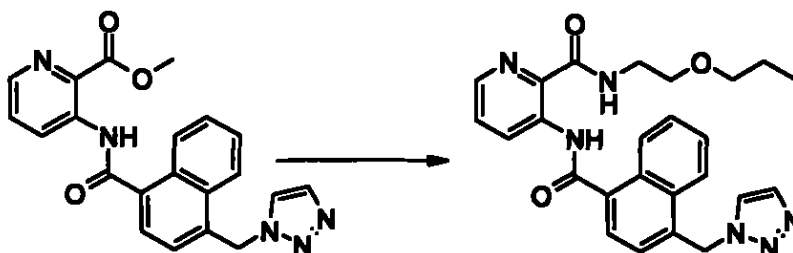
Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg, 0.15 mmol) y (2-etoxietil)amina (89 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (22 mg, 26 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.16 (t, J=6.8 Hz, 3H), 3.51 (m, 4H), 3.56 (m, 2H), 6.19 (s, 2 H), 7.44 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.61 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.87 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.96 (brs, 1 H), 8.21 (m, 1

25

H), 8.35 (dd, $J=8.0, 1.3$ Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 445.0.

Ejemplo 121

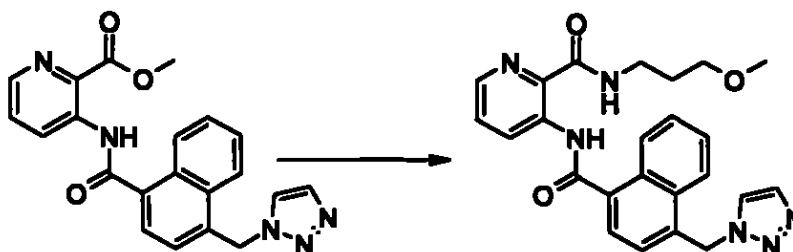
5 *N*-(2-propoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg, 0.15 mmol) y (2-propoxietil)amina (103 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (43 mg, 51 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.86 (t, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.53 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 6.15 (s, 2 H), 7.39 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.58 (m, 3H), 7.75 (brs, 1 H), 7.84 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.97 (brs, 1 H), 8.17 (m, 1 H), 8.31 (m, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.22 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 459.0.

20 Ejemplo 122

N-(3-metoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



25

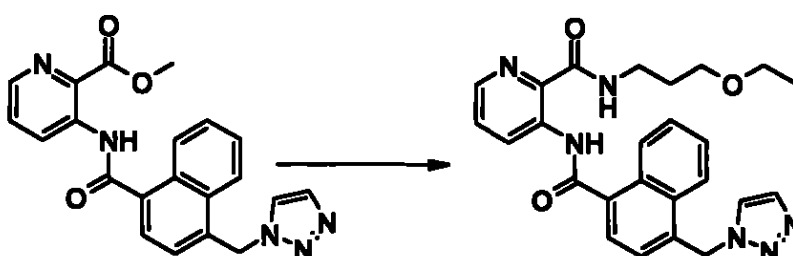
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg, 0.15 mmol) y (3-metoxipropil)amina (89 mg, 1.0 mmol) se produjo el

compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (39 mg, 46 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.81 (m, 2H), 3.29 (s, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 6.16 (s, 2 H), 7.41 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.58 (m, 3H), 7.73 (brs, 1 H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.94 (brs, 1 H),
 5 8.19 (m, 1 H), 8.33 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.23 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 445.0.

Ejemplo 123

***N*-(3-etoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

10

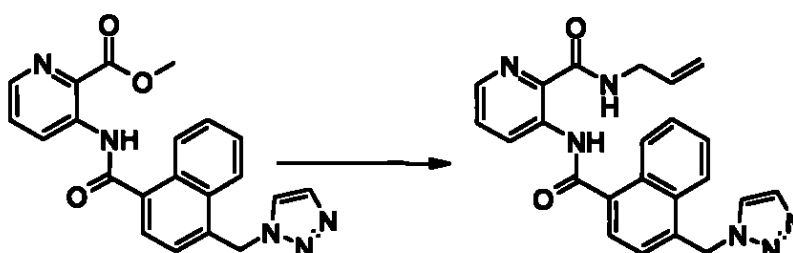


Si siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg, 0.15 mmol) y (3-etoxipropil)amina (103 mg, 1.0 mmol) se produjo el
 15 compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (38 mg, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.18 (t, $J=7.0$ Hz, 1H), 1.83 (m, 2H), 3.50 (m, 4H), 3.52 (m, 2H), 6.21 (s, 2 H), 7.47 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H), 7.63 (m, 3H), 7.76 (brs, 1 H), 7.88 (d, $J=8.0$ Hz, 1 H),
 20 7.98 (brs, 1 H), 8.22 (m, 1 H), 8.36 (dd, $J=4.5, 1.4$ Hz, 1 H), 8.48 (m, 1H), 9.27 (dd, $J=8.0, 1.4$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 459.0.

Ejemplo 124

***N*-alil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

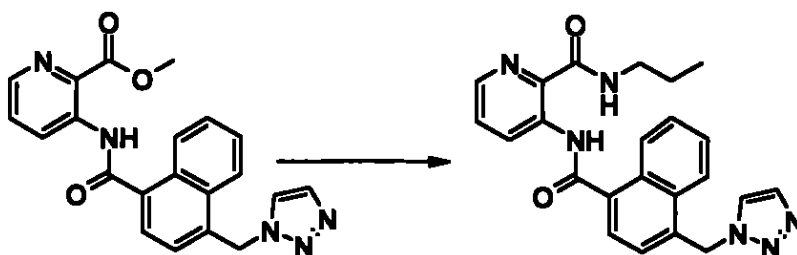
25



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg,
 0.15 mmol) y alilamina (57 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título
 como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 (42 mg, 53 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 3.92 (d, J=5.5 Hz, 2H), 5.08
 (m, 1H), 5.19 (m, 1H), 5.85 (m, 1H), 6.13 (s, 2 H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H),
 7.56 (m, 3H), 7.72 (brs, 1 H), 7.82 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.92 (brs, 1 H), 8.16
 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.22 (dd, J=8.0, 1.4 Hz,
 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 413.0.

Ejemplo 125

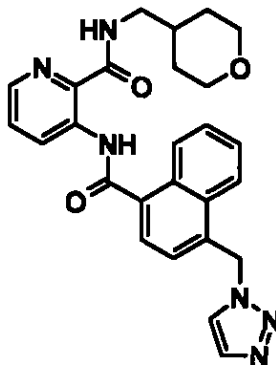
***N*-propil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
 carboxamida**



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 104, usando metil
 3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxilato (58 mg,
 0.15 mmol) y propilamina (59 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del
 título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase
 reversa (32 mg, 40 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 0.89 (t, J=7.4 Hz, 3H),
 1.56 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 6.13 (s, 2 H), 7.37 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.56 (m,
 3H), 7.72 (brs, 1 H), 7.83 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.93 (brs, 1 H), 8.16 (m, 1 H),
 8.31 (dd, J=4.5, 1.4Hz, 1 H), 8.46 (m, 1H), 9.21 (dd, J=8.0, 1.4 Hz, 1H); MS
 (ESI) (M+H)⁺ 415.0.

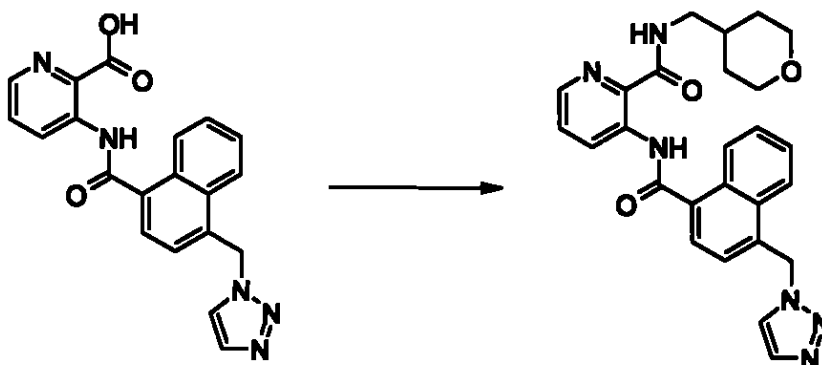
Ejemplo 128

***N*-[*(*tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*metil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



5

Paso A. *N*-[*(*tetrahidro-2*H*-piran-4-*il*)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*metil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



10

A una solución de ácido 3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-*il*metil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxílico (20 mg, 0.054 mmol, ver Paso D para su preparación) y DIPEA (60 μ L, 0.324 mmol) a temperatura ambiente en DMF (1 mL), se le agregó HATU (14 mg, 0.12 mmol) en una porción. La solución fue calentada a 50°C por 1 hora, enfriada hasta temperatura ambiente y se agregó 4-tetrahidropiranmetilamina. La solución se calentó a 50°C por 30 minutos. Después de evaporación del solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa (15-95% de CH₃CN en H₂O) para dar el compuesto del título como su sal de TFA (8.18 mg, 32%).

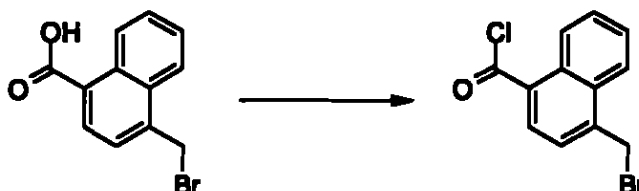
RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.37-1.51 (m, 2 H), 1.66-1.70 (m, J=12.69 Hz, 2 H), 1.81-1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.36-3.42 (m, 2 H), 3.98-4.02 (m, 2 H), 6.09 (s, 2 H), 7.44-7.46 (m, 1 H), 7.48 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61-7.65 (m, 2 H), 7.79 (s, 1 H), 7.88 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.98-7.80 (m, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.54-8.56 (m, 1 H), 8.60-

20

8.64 (m, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 471.0; Anal. (C, H, N) calc para $C_{28}H_{28}N_6O_3 + 0.20CF_3COOH + 0.20CH_3OH$: C 60.93, H 6.26, N 14.91; Encontrado C 61.17, H 5.69, N 14.25.

5

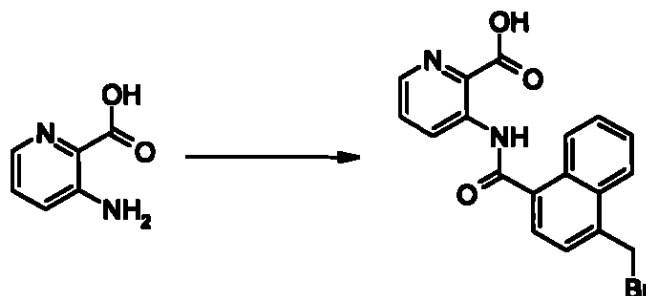
Paso B. Cloruro de 4-(bromometil)-1-naftolio



- 10 A una suspensión de ácido 4-(bromometil)-1-naftóico (112 mg, 0.42 mmol) en CH_2Cl_2 (5 mL) a temperatura ambiente, se le agregó cloruro de oxalilo (0.63 mL, 1.26 mmol) por gotas. La solución se agitó a temperatura ambiente por 10 minutos, y luego se calentó a $50^\circ C$ por 30 minutos. La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en el Paso C.

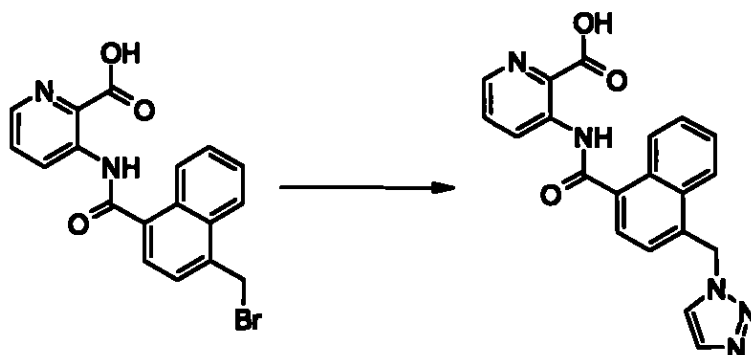
15

Paso C. Ácido 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxílico



- 20 A una suspensión de ácido 3-aminopiridin-2-carboxílico (48.4 mg, 0.35 mmol) y DIPEA (0.12 mL, 0.7 mmol) en DMF (4.5 mL) a $0^\circ C$, se le agregó cloruro de 4-(bromometil)-1-naftoilo (119 mg, 0.42 mmol, ver Paso D para su preparación). La solución se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en el Paso D.
- 25 MS (ESI) $(M+H)^+$ 385.79.

Paso D. Ácido 3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxílico

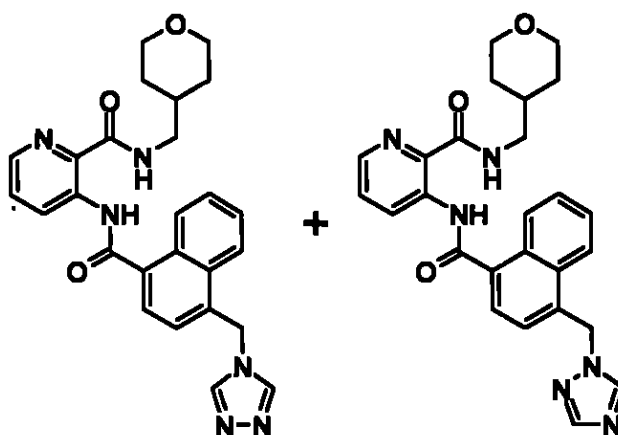


A una solución de ácido 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxílico (134.8 mg, 0.35 mmol, ver Paso C para su preparación) en DMF (1 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,2,3-triazol (200 mg, exceso), en una porción. La solución se calentó a 90°C por 1 hora, se concentró y el residuo se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 373.94.

Ejemplos 129 & 130

10 ***N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**

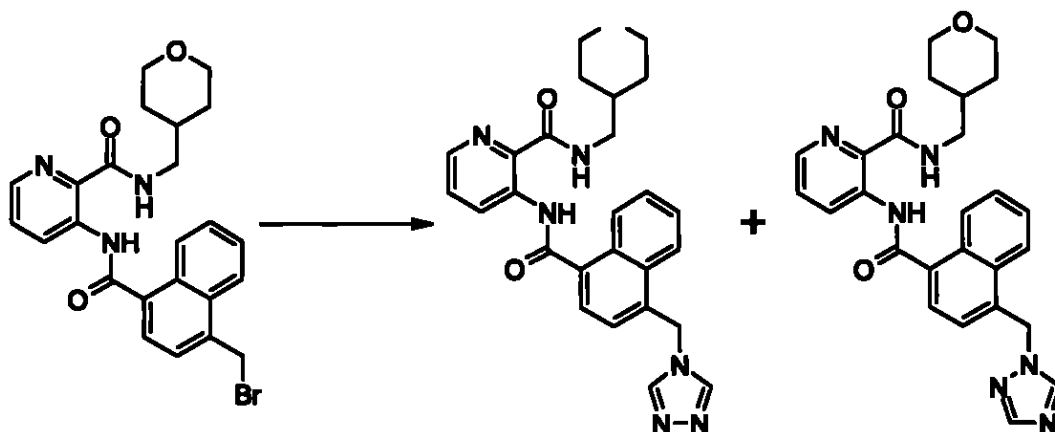
y ***N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



15

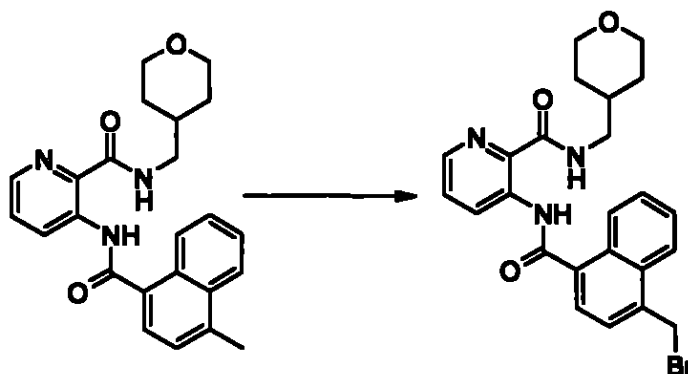
Paso A. *N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida

20 **y *N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



A una solución de 1,2,4-triazol (116.1 mg, 1.68 mmol) a temperatura ambiente en DMF (1 mL) se le agregó 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol, ver Paso B para su preparación). La solución se calentó a 90°C por 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de evaporación del solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa (20-50% de CH₃CN en H₂O) para dar el isómero 1 como su sal de TFA (14.27 mg, 29%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.66-1.69 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.33, 3.52 Hz, 2 H), 5.77 (s, 2 H), 7.40 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.68 (m, 2 H), 7.86 (m, 2 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.51 (br. s., 1 H), 8.61 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.93 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 471.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₈N₆O₃+1.50CF₃COOH+0.20H₂O: C 53.99, H 4.36, N 13.03; Encontrado C 53.94, H 4.33, N 12.99, y el isómero 2 como su sal de TFA (13.16 mg, 27%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.63-1.69 (m, 2 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.97-4.01 (m, 2 H), 5.89 (s, 2 H), 7.46 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61-7.66 (m, 2 H), 7.89 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.96-7.99 (m, 1 H), 8.14 (s, 1 H), 8.19 (s, 1 H), 8.30 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.88 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 471.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₈N₆O₃+0.20CH₃CN+1.60CF₃COOH+0.10H₂O: C 53.63, H 4.32, N 13.10; Encontrado C 53.56, H 4.28, N 13.14.

Paso B. 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida

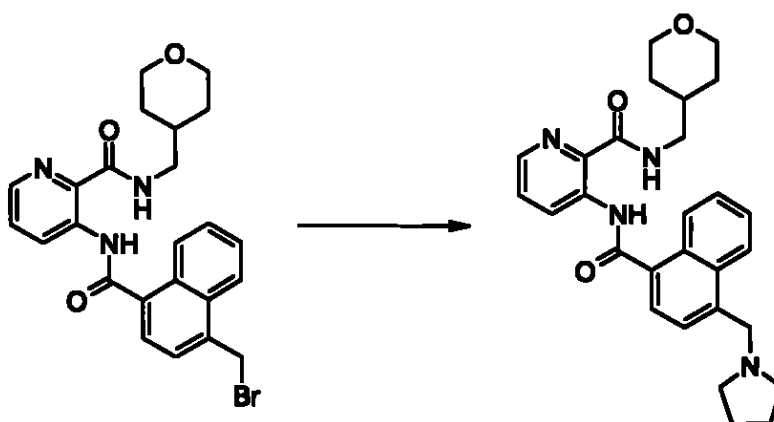


A una solución de 3-[[4-(4-metil-1-naftoil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (400 mg, 0.99 mmol) y NBS (356 mg, 2 mmol) en 1,2- $\text{C}_2\text{H}_2\text{Cl}_2$ (20 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (15 mg, 0.06 mmol), en una porción. La solución se calentó a 80°C por 2.5 horas, luego se enfrió hasta temperatura ambiente, se concentró y el residuo se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 483.87.

10

Ejemplo 131

3-[[[4-(1-pirrolidinilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida



15

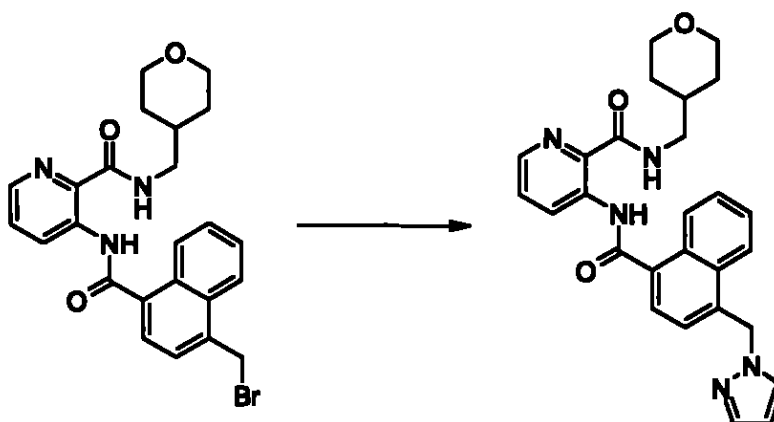
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 129/130, usando 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), y pirrolidina (0.14 mL, 2.16 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (13.9 mg, 14%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (15-95% de CH_3CN en H_2O). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.33-1.44 (m, 2 H), 1.68 (d, $J=12.89$ Hz, 2 H), 1.83-1.91 (m, 1 H), 2.04-2.18 (m, 4 H), 2.88-3.00 (m, 2 H), 3.31 (t,

20

J=6.64 Hz, 2 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.72-3.86 (m, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.42 Hz, 2 H), 4.83 (s, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.64-7.72 (m, 2 H), 7.76 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.90 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.17 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.55-8.62 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 473.2. Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₃₂N₄O₃+1.70CF₃COOH: C 56.59, H 5.10, N 8.41; Encontrado C 56.67, H 5.14, N 8.43.

Ejemplo 132

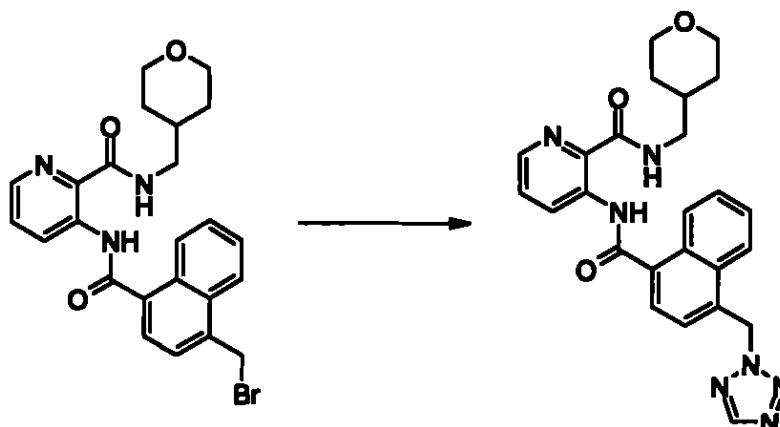
10 **3-[[[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida**



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 129/130, usando 3-[[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), y pirazol (114.4 mg, 1.68 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (25.9 mg, 26%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (30-60% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.32-1.43 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m, 2 H), 1.81-1.90 (m, 1 H), 3.30 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.35-3.40 (m, 2 H), 3.98 (dd, J=11.33, 3.52 Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.29-6.30 (m, 1 H), 7.24 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.34 (d, J=2.15 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.49, 4.49 Hz, 1 H), 7.58-7.62 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.02-8.05 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.49, 1.27 Hz, 1 H), 8.56-8.59 (m, 2 H), 9.40 (dd, J=8.49, 1.27 Hz, 1 H), 12.82 (s, 1 H); MS
25 (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

Ejempl 133

***N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



5

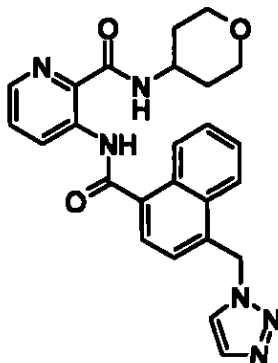
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 129/130, usando 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), y tetrazol (117.7 mg, 1.68 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (17.4 mg, 3%) siguiendo purificación mediante HPLC de fase reversa (40-95% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (m, 1 H) 1.67 (m, J=12.89 Hz, 3 H) 1.86 (m, 1 H) 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H) 3.37 (m, 2 H) 3.98 (dd, J=11.42, 3.42 Hz, 1 H) 6.10 (s, 2 H) 7.52 (d, J=7.42 Hz, 1 H) 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H) 7.64 (m, 2 H) 7.90 (d, J=7.23 Hz, 1 H) 7.93 (m, 1 H) 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H) 8.42 (s, 1 H) 8.59 (m, 2 H) 9.39 (dd, J=8.59, 1.17 Hz, 1 H) 12.91 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 472.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₅H₂₅N₇O₃+ 0.30CH₃CN+ 0.10CF₃COOH: C 62.18, H 5.38, N 19.91; Encontrado C 62.20, H 5.29, N 19.74.

20

25

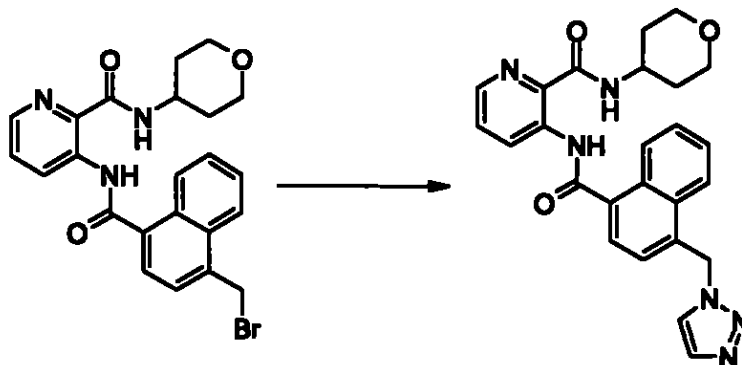
Ejemplo 134

***N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



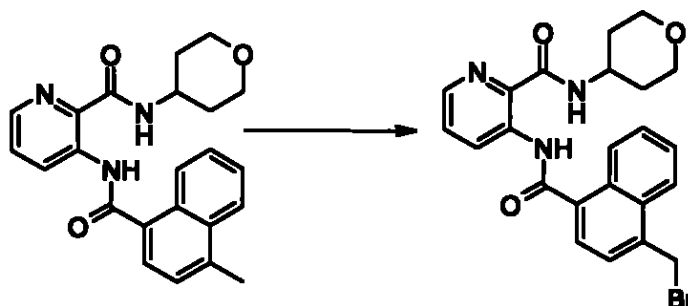
5

Paso A. *N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida



- 10 A una solución de 3-[[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.214 mmol, ver Paso B para su preparación) a temperatura ambiente en DMF (1.07 mL) se le agregó 1,2,3-triazol (0.1 mL, 1.712 mmol). La solución se calentó a 90°C por 30 minutos y se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de la evaporación del
- 15 solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa (30-90% de CH₃CN en H₂O) para dar el compuesto del título como su sal de TFA (18.6 mg, 19%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.63-1.73 (m, 2 H), 1.82-1.83 (m, 2 H), 3.44-3.50 (m, 2 H), 3.92-3.95 (m, 2 H), 3.98-4.04 (m, 1 H), 6.20 (s, 2 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.60-7.66 (m, 3 H), 7.73-7.79 (br.s, 1 H), 7.88 (br.s, 1 H), 7.94-8.03 (m, 1 H), 8.22-8.24 (m, 1 H), 8.37-8.38 (m, 1 H), 8.47-8.49 (m, 1 H), 9.26-9.28(m, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 457.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₅H₂₄N₆O₃+0.20CF₃COOH: C 63.65, H 5.09, N 17.53; Encontrado C 63.60, H 5.11, N 17.37.
- 20

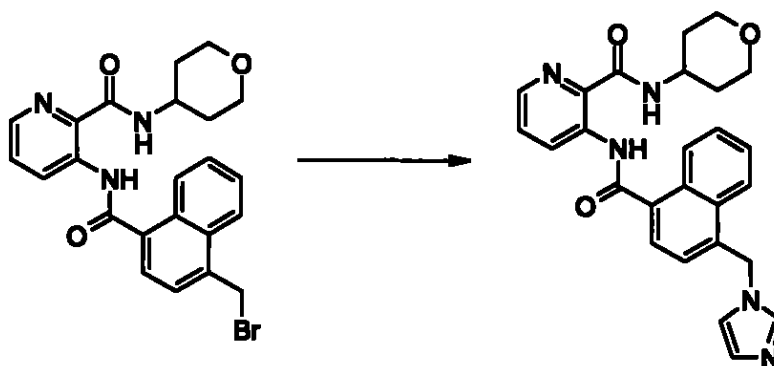
Paso B. 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida



5 A una solución de 3-[[4-(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida (410 mg, 1.05 mmol) y NBS (374 mg, 2.1 mmol) en 1,2-C₂H₂Cl₂ (21 mL) a temperatura ambiente, se le agregó 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) (15 mg, 0.06 mmol), en una porción. La solución se calentó a 90°C por 2 horas, y luego se enfrió hasta temperatura
10 ambiente. La solución fue concentrada, y el residuo se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 469.88.

Ejemplo 135

3-[[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridinocarboxamida
15



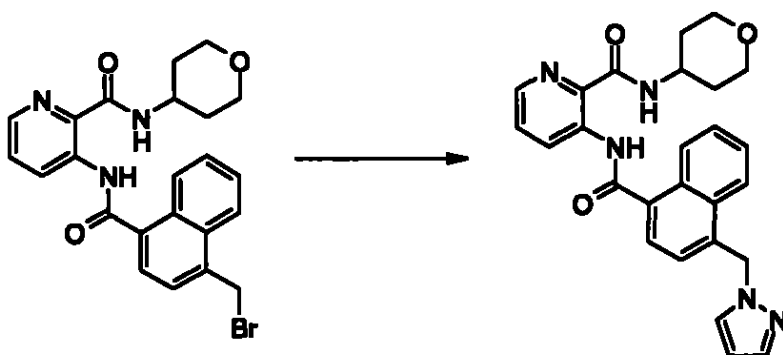
Si siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 134, usando 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
20 carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), e imidazol (116 mg, 1.71 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (30.8 mg, 25%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (10-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.64-1.74 (m, 2 H), 1.82-1.85 (m, 2 H), 3.43-3.49 (m, 2 H), 3.93-3.96 (m, 2 H), 3.96-4.04 (m, 1 H), 6.04 (s, 2 H),
25 7.58-7.63 (m, 3 H), 7.66-7.72 (m, 3 H), 7.93 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.13-8.15

(m, 1 H), 8.39 (d, $J=3.51$ Hz, 1 H), 8.49–8.53 (m, 1 H), 9.05 (s, 1 H), 9.28 (dd, $J=8.59$, 0.98 Hz, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 456.0; Anal. (C, H, N) calc para $C_{28}H_{25}N_5O_3+1.40CF_3COOH+0.20H_2O$: C 55.91, H 4.37, N 11.32; Encontrado C 55.89, H 4.24, N 11.25.

5

Ejemplo 136

3-[[[4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-2-piridinocarboxamida



10

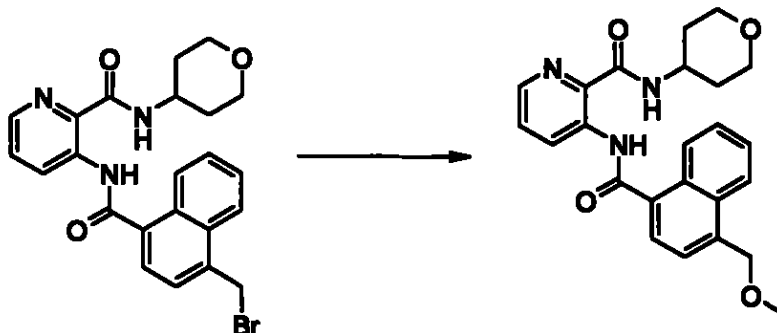
Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 134, usando 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), y pirazol (116 mg, 1.71 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (20.5 mg, 21%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (30-90% de CH_3CN en H_2O).
 15 RMN 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.60–1.70 (m, 2 H), 1.93–1.96 (m, 2 H), 3.48–3.54 (m, 2 H), 3.99–4.02 (m, 2 H), 4.04–4.12 (m, 1 H), 5.89 (s, 2 H), 6.32–6.33 (m, 1 H), 7.28–7.32 (m, 2 H), 7.55 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.58–7.63 (m, 2 H), 7.69–7.69 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 7.98–8.01 (m, 1 H), 8.30 (dd, $J=4.49$, 1.17 Hz, 1 H), 8.41–8.43 (m, 1 H), 8.55–8.58 (m, 1 H), 9.40 (dd, $J=8.59$, 1.17 Hz, 1 H), 12.81 (br.s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 456.0; Anal. (C, H, N) calc para $C_{28}H_{25}N_5O_3+0.50CF_3COOH+0.50CH_3CN+0.10CH_3OH$: C 62.94, H 5.15, N 14.37; Encontrado C 62.89, H 4.89, N 14.45.

25

30

Ejempl 137

3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida



5

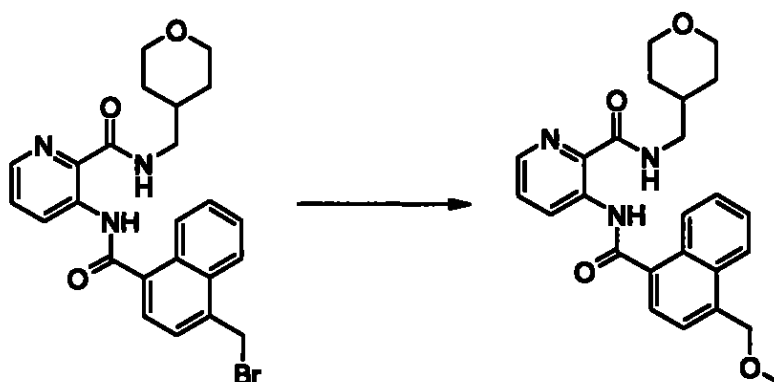
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 134, usando 3-[[[4-(bromometil)-1-naftoíl]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), metanol (3 mL, 0.07 mmol) y NaOMe (1 mL, exceso, 25-30% de solución en MeOH) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (16 mg, 14%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (30-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.50 (t, J=7.52 Hz, 3 H), 1.61-1.71 (m, 2 H), 1.92-1.95 (m, 2 H), 3.16 (q, J=7.42 Hz, 2 H), 3.47-3.53 (m, 2 H), 3.98-4.01 (m, 2 H), 4.03-4.12 (m, 1 H), 5.70 (s, 2 H), 6.88 (d, J=1.17 Hz, 1 H), 7.05 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.43 (d, J=1.17 Hz, 1 H), 7.57 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.69-7.71 (m, 2 H), 7.79-7.81 (m, 1 H), 7.85-7.87 (m, 1 H), 8.33 (dd, J=4.49, 1.27 Hz, 1 H), 8.44-8.46 (m, 1 H), 8.61-8.63 (m, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.27 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 484.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₉N₅O₃ + 1.60CF₃COOH + 0.10H₂O: C 56.12, H 4.65, N 10.49; Encontrado C 56.10, H 4.70, N 10.45.

20

Ejemplo 138

3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida

25

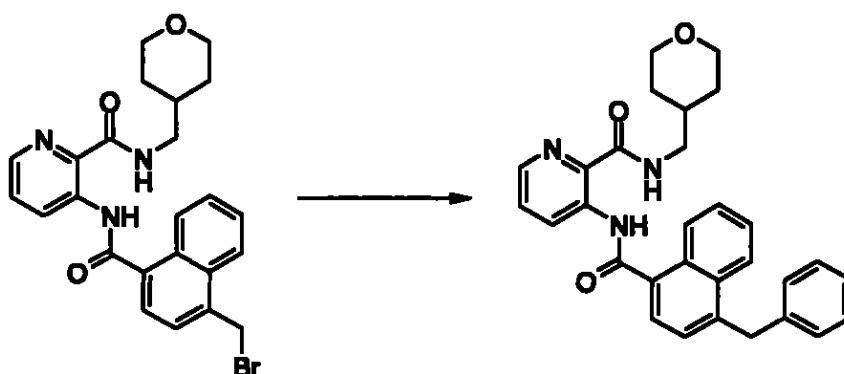


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 134, usando 3-[(4-
 (bromometil)-1-naftoil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 5 carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), metanol (3 mL, 0.07 mmol) y NaOMe (1
 mL, exceso, 25-30% de solución en MeOH) se produjo el compuesto del
 título como su sal de TFA (32.2 mg, 28%) siguiendo la purificación mediante
 HPLC de fase reversa (30-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz,
 CDCl₃) δ 1.37 (m, 2 H) 1.66 (m, J=12.89, 1.76 Hz, 2 H) 1.84 (m, 1 H) 3.35
 10 (m, 4 H) 3.48 (s, 3 H) 3.98 (m, 2 H) 4.95 (s, 2 H) 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1
 H) 7.59 (m, 3 H) 7.87 (d, J=7.22 Hz, 1 H) 8.14 (m, 1 H) 8.27 (dd, J=4.49, 1.37
 Hz, 1 H) 8.56 (m, 2 H) 9.41 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H) 12.79 (s, 1 H); MS
 (ESI) (M+H)⁺ 434.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₅H₂₇N₃O₄+0.20CH₃CN: C
 69.07, H 6.30, N 10.15; Encontrado C 69.16, H 6.39, N 10.25.

15

Ejemplo 139

**3-[(4-bencil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida**



20

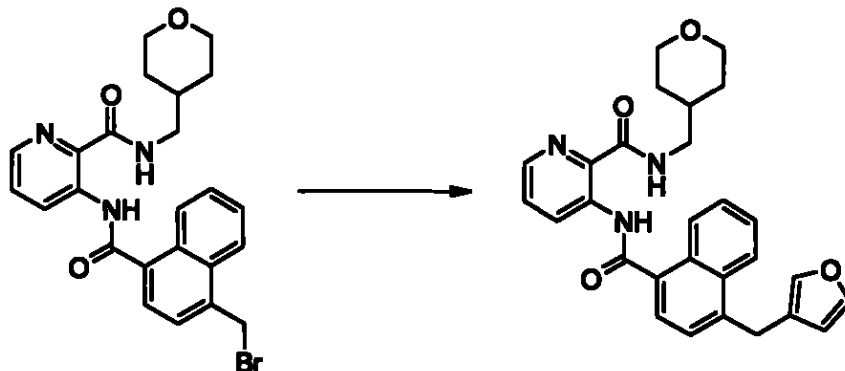
A una solución de 3-[(4-(bromometil)-1-naftoil]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-
 4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (150 mg, 0.31 mmol) y ácido fenil borónico
 (61 mg, 0.5 mmol) en THF (4 mL) se le agregó Na₂CO₃ ac. 2M (0.39 mL,
 0.78 mmol) a temperatura ambiente. La solución fue desgasificada mediante

burbujeo de N_2 a través de la misma por 20 minutos y se agregó
 tetrakis(trifenilfosfina)paladio (35.8 mg, 0.031 mmol) en una porción a
 temperatura ambiente. La suspensión fue calentada a reflujo por 4 horas y
 se enfrió hasta temperatura ambiente. Después de evaporación del
 5 solvente, el residuo fue purificado mediante MPLC (0-100% de EtOAc en
 Hexanos) seguido por HPLC de fase reversa (30-95% de CH_3CN en H_2O)
 para dar el compuesto del título como su sal de TFA (27.6 mg, 15%). RMN
 1H (400 MHz, $CDCl_3$) δ 1.33-1.43 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m, 2 H), 1.81-1.92 (m,
 1 H), 3.31 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.34-3.41 (m, 2 H), 3.96-3.40 (m, 2 H), 4.49 (s,
 10 2 H), 7.20-7.24 (m, 3 H), 7.28-7.35 (m, 3 H), 7.49-7.57 (m, 3 H), 7.84 (d,
 $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.06-8.08 (m, 1 H), 8.27 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.57-
 8.59 (m, 2 H), 9.42 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.77 (br.s, 1 H); MS (ESI)
 (M+H) $^+$ 480.0; Anal. (C, H, N) calc para $C_{30}H_{29}N_3O_3+0.10CH_3OH+0.20H_2O$:
 C 74.33, H 6.18, N 8.64; Encontrado C 74.43, H 6.03, N 8.63.

15

Ejemplo 140

**3-[[[4-(3-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-
 piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida**



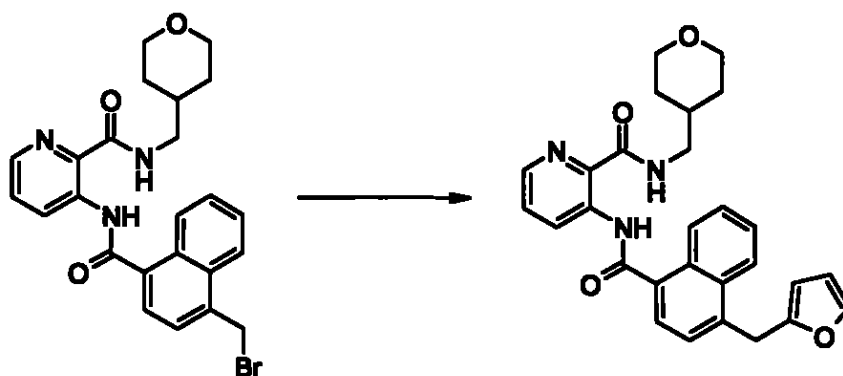
20

A una solución de 3-[[[4-(bromometil)-1-naftalenil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-
 4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), y ácido 3-furanborónico
 (37.6 mL, 0.34 mmol) en DME (2.8 mL) se le agregó Na_2CO_3 ac. 2M (0.27
 mL, 0.53 mmol) a temperatura ambiente. La solución fue desgasificada
 25 mediante burbujeo de N_2 a través de la misma por 20 minutos y se agregó
 tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24.3 mg, 0.021 mmol) en una porción a
 temperatura ambiente. La suspensión se calentó a reflujo por 3.5 horas y se
 enfrió hasta temperatura ambiente. Después de evaporación del solvente, el
 residuo se redisolvió en CH_2Cl_2 . La extracción con CH_2Cl_2 (2x), lavado con
 30 salmuera (1x), secado (Na_2SO_4), filtración y concentración del solvente se

produjo el compuesto del título como su sal de TFA (25.7 mg, 21%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (40-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H) 3.31 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.27 (s, 2 H), 6.29 (s, 1 H),
 5 7.18 (s, 1 H), 7.41 (m, 2 H), 7.55 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.59, 1.27 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.41 (dd, J=8.59, 1.27 Hz, 1 H), 12.77 (br.s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

Ejemplo 141

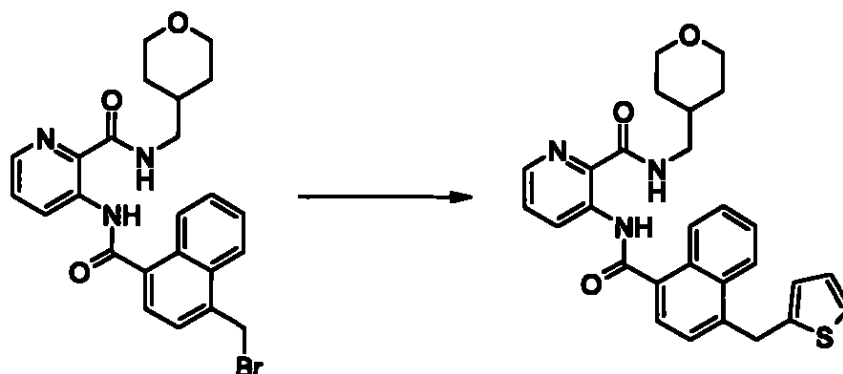
10 **3-[[[4-(2-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridinocarboxamida**



Si siguiendo el procedimiento del Ejemplo 140, usando 3-[[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg,
 15 0.21 mmol), ácido 2-furanilborónico (37.6 mg, 0.34 mmol), tolueno (2.8 mL) y etanol (0.56 mL) en lugar de DME, Na₂CO₃ ac. 2M (0.27 mL, 0.53 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24.3 mg, 0.021 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (33.1 mg, 27%) siguiendo la purificación
 20 mediante HPLC de fase reversa (40-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.67 (m, 4 H), 1.85 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.38 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.47 (s, 2 H), 5.98 (m, 1 H), 6.30 (m, 1 H), 7.36 (m, 1 H), 7.40 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.69, 4.59 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.11 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.39, 1.46 Hz, 1 H), 9.41 (dd,
 25 J=8.69, 1.27 Hz, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₇N₃O₄+0.20CH₃CN+0.20CF₃COOH: C 61.11, H 5.60, N 8.95; Encontrado C 69.20, H 5.68, N 9.00.

Ejemplo 142

***N*-[[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2-tienilmetil)-1-naftalenil] carbonil]amino]-2-piridinocarboxamida**



5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 140, usando 3-[[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), ácido 2-tiofenborónico (43.5 mg, 0.34 mmol), Na₂CO₃ ac. 2M (0.27 mL, 0.53 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24.3 mg, 0.021 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (13.9 mg, 11%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (30-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.38 (m, 2 H), 1.64 (m, 2 H), 1.86 (m, 1 H), 3.31 (m, 2 H), 3.37 (m, 2 H), 3.98 (m, 2 H), 4.65 (s, 2 H), 6.78 (dd, J=3.51, 1.17 Hz, 1 H), 6.92 (dd, J=5.08, 3.51 Hz, 1 H), 7.16 (dd, J=5.08, 1.17 Hz, 1 H), 7.45 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.12 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.58 (m, 2 H), 9.41 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.78 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 486.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₇N₃O₃S + 0.10CF₃COOH + 0.30H₂O: C 67.42, H 5.56, N 8.36; Encontrado C 67.40, H 5.39, N 8.42.

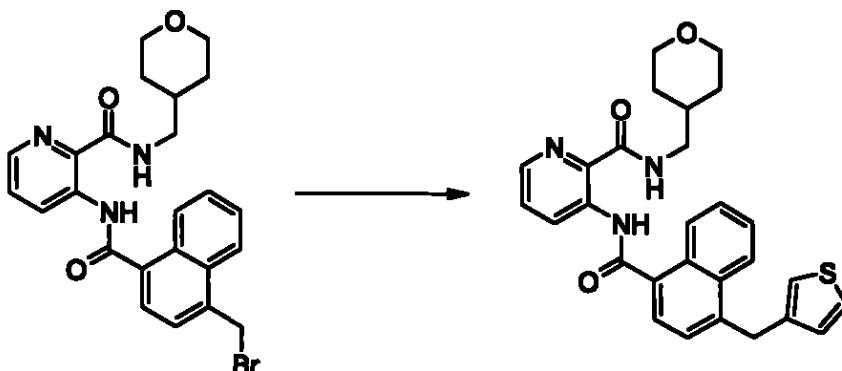
20

25

30

Ejemplo 143

***N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(3-tienilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida**



5

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 140, usando 3-[[4-(bromometil)-1-naftoil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.21 mmol), ácido 3-tiofenborónico (43.5 mg, 0.34 mmol), Na₂CO₃ ac. 2M (0.27 mL, 0.53 mmol) y tetrakis(trifenilfosfina)paladio (24.3 mg, 0.021 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA (22.7 mg, 18%) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (50-90% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.34-1.43 (m, 2 H), 1.65-1.69 (m, J=13.47, 2.54 Hz, 2 H), 1.80-1.92 (m, 1 H), 3.30-3.33 (m, 2 H), 3.35-3.41 (m, 2 H), 3.95-4.01 (m, 2 H), 4.48 (s, 2 H), 6.90-6.91 (m, 1 H), 6.97 (dd, J=4.98, 1.27 Hz, 1 H), 7.28 (dd, J=4.98, 2.93 Hz, 1 H), 7.38 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.51-7.58 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.07-8.09 (m, 1 H), 8.27 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.57-8.59 (m, 2 H), 9.42 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 486.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₈H₂₇N₃O₃S + 0.20CF₃COOH + 0.10CH₃CN + 0.10CH₃OH: C 66.84, H 5.45, N 8.42; Encontrado C 66.90, H 5.26, N 8.41.

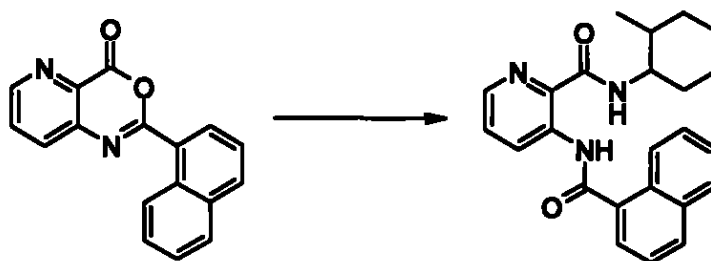
10

15

20

Ejemplo 144

***N*-(2-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida**

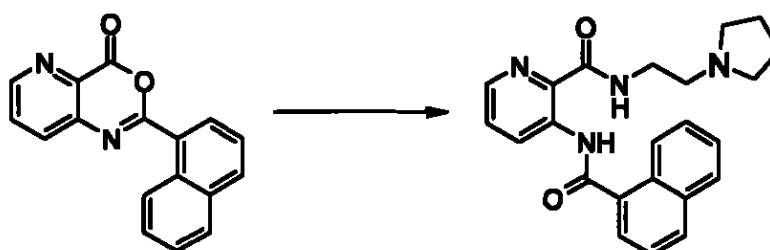


25

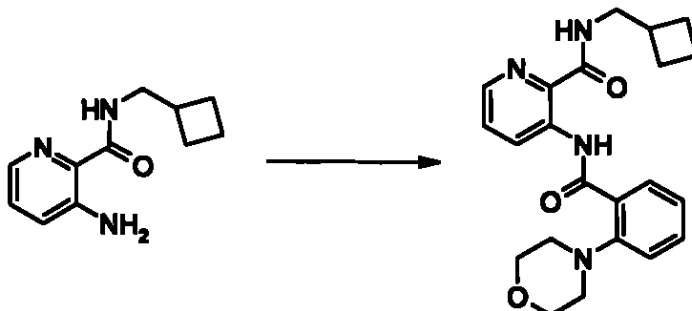
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 2-metilciclohexilamina (0.30 mL, 2.16 mmol) se produjo el compuesto del título
 5 como su sal de TFA (19.8 mg, 11 %) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (45-95% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 0.90 (d, J=6.44 Hz, 3 H), 1.05-1.14 (m, 1 H), 1.27-1.41 (m, 3 H), 1.48-1.57 (m, 1 H), 1.66-1.90 (m, 4 H), 3.44-3.50 (m, 1 H), 7.55-7.63 (m, 4 H), 7.90-7.92 (m, 1 H), 7.95-7.98 (m, 1 H), 8.06-8.08 (m, 1 H), 8.38 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.43-8.45 (m, 1 H), 9.31 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H);
 10 MS (ESI) (M+H)⁺ 388.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₄H₂₅N₃O₂+0.20CH₃OH: C 73.79, H 6.60, N 10.67; Encontrado C 73.86, H 6.53, N 10.61.

Ejemplo 145

15 **3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-piridinocarboxamida**



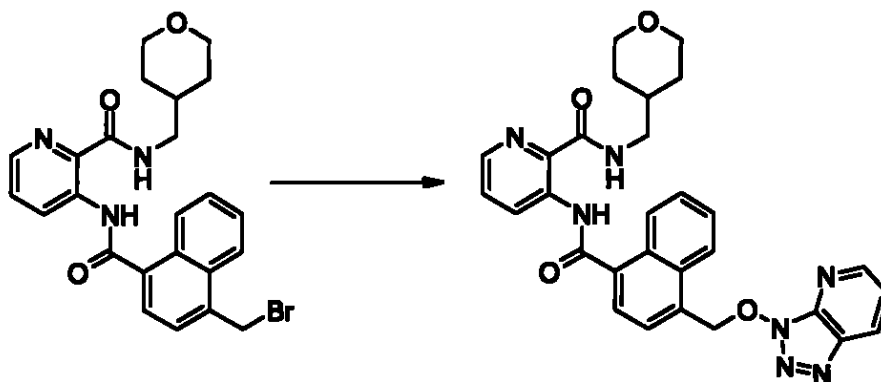
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y 1-(2-aminoetil)pirrolidina (0.30 mL, 2.16 mmol) se produjo el compuesto del título
 20 como su sal de TFA (26.3 mg, 15 %) siguiendo la purificación mediante HPLC de fase reversa (20-50% de CH₃CN en H₂O). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 1.82-1.94 (m, 2 H), 2.01-2.12 (m, 2 H), 3.01-3.11 (m, 2 H), 3.39 (t, J=5.86 Hz, 2 H), 3.67-3.74 (m, 4 H), 7.54-7.60 (m, 3 H), 7.63 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.88-7.90 (m, 1 H), 7.93-7.98 (m, 1 H), 8.06-8.08 (m, 1 H), 8.39 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.40-8.43 (m, 1 H), 9.24 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.0; Anal. (C, H, N) calc para C₂₃H₂₄N₄O₂+1.50CF₃COOH+0.20H₂O: C 55.46, H 4.64, N 9.95; Encontrado
 25 C 55.43, H 4.62, N 9.91.

Ejempl 146***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(4-morfolinil)benzoi]amino]-2-piridinocarboxamida**

5

A una solución de 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.49 mmol), DIPEA (0.17 mL, 0.97 mmol) y ácido 2-morfolin benzóico (203 mg, 0.97 mmol) a temperatura ambiente en DMF (1.6 mL), se le agregó HATU (369 mg, 0.97 mmol) en una porción a temperatura ambiente. La solución se calentó a 100°C durante la noche. Después de evaporación del solvente, el residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa (30-95% de CH₃CN en H₂O) para dar el compuesto del título como su sal de TFA (50.8 mg, 20%). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-D₆) δ 1.66-1.83 (m, 4 H), 1.91-1.99 (m, 2 H), 2.58-2.52 (m, 1 H), 2.95-2.97 (m, 4 H), 3.29-3.32 (m, 2 H), 3.61-3.63 (m, 4 H), 7.13-7.19 (m, 2 H), 7.48-7.53 (m, 1 H), 7.62-7.66 (m, 2 H), 8.35 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 9.09-9.12 (m, 1 H), 9.19-9.21 (m, 1 H), 13.02 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 395.2; Anal. (C, H, N) calc para C₂₂H₂₈N₄O₃+0.10H₂O: C 66.68, H 6.66, N 14.14; Encontrado C 66.60, H 6.74, N 14.10.

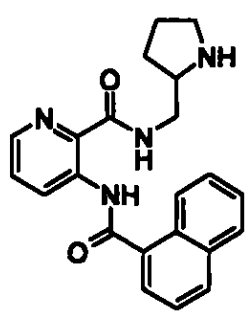
20

Ejemplo 147***N*-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-({4-[(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]-1-naftol}amino)piridin-2-carboxamida**

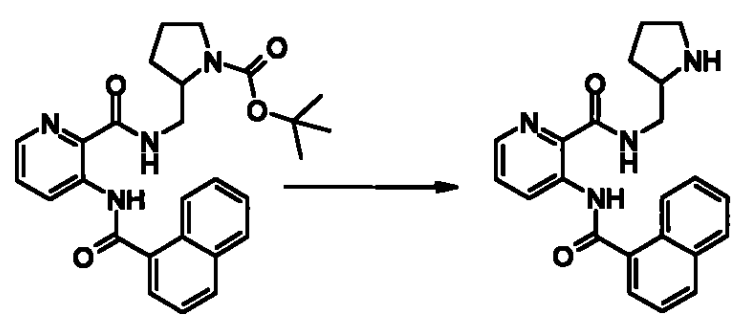
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 129/130, usando 3-
 {[4-(bromometil)-1-naftoil]amino}-*N*-(tetrahydro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida (47 mg, 0.1 mmol), y 3*H*-[1,2,3]triazolo[4,5-*b*]piridin-3-ol (136
 5 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título (25 mg, 38 %). RMN ¹H
 (400 MHz, CDCl₃) δ 1.40 (m, 2 H), 1.67 (m, 2 H), 1.87 (m, 1 H), 3.31 (m, 2
 H), 3.40 (m, 2 H), 3.99 (m, 2 H), 6.13 (s, 2 H), 7.45 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H),
 7.56 (dd, J=8.0, 4.0 Hz, 1 H), 7.67 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 1 H),
 7.77 (t, J=8.0 Hz, 1 H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 8.42
 10 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.54 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.60 (m, 1 H), 8.63 (d, J=8.0 Hz, 1
 H), 8.76 (d, J=4.0 Hz, 1 H), 9.40 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); MS (ESI)
 (M+H)⁺ = 438.0.

Ejemplo 148

15 **3-(1-naftoilamino)-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**



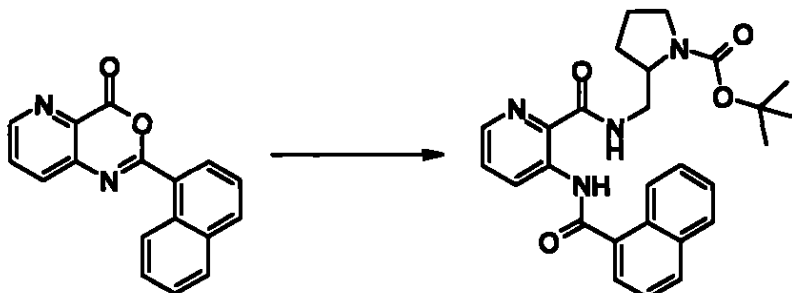
Paso A. 3-(1-naftoilamino)-*N*-(pirrolidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida



20 El *ter*-butil 2-[[[3-(1-naftoilamino)piridin-2-il]carbonil]amino]metil]pirrolidin-1-
 carboxilato crudo del Paso B fue tratado con HCl 4 N en dioxano por 2 hrs a
 ta.a. La remoción de solventes produjo un residuo que fue purificado
 mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal
 25 de TFA (54 mg, 31 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.80 (m, 1H), 2.03 (m,
 2H), 2.21 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.28 (m, 1H), 3.68 (m, 3H), 7.60 (m, 3 H),

7.68 (m 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.42 (m, 2 H), 9.31 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 375.2.

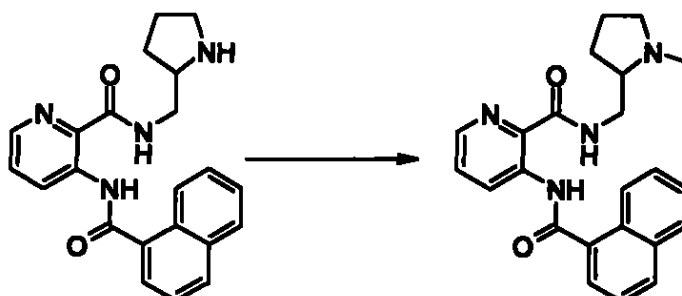
Paso B. ter-butil 2-(((3-(1-naftollamino)piridin-2-il)carbonil)amino)metil]pirrolidin-1-carboxilato



Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (100 mg, 0.36 mmol), y *ter*-butil 2-(aminometil)pirrolidin-1-carboxilato (300 mg, 1.5 mmol) se produjo un
10 producto crudo, que se usó en el Paso A directamente.

Ejemplo 149

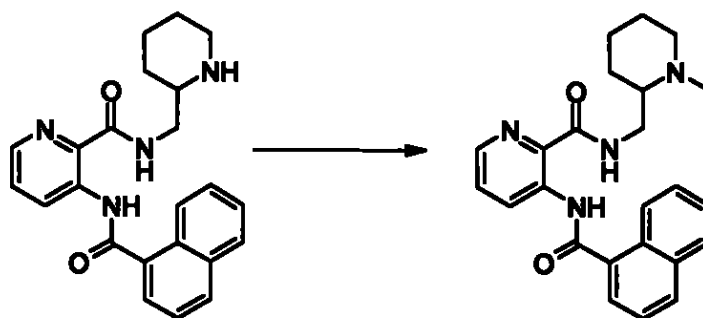
N-((1-metilpirrolidin-2-il)metil]-3-(1-naftollamino)piridin-2-carboxamida



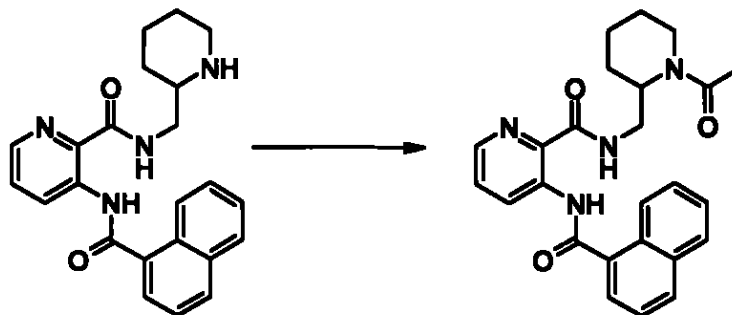
15

Seguendo el procedimiento del Ejemplo 89, usando 3-(1-naftollamino)-N-(pirrolidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida (TFA salt, 30 mg) y formaldehído (37 % en H₂O, 100 mg) se produjo el compuesto del título como su sal de
20 TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.96 (m, 2H), 2.08 (m, 1H), 2.28 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 3.12 (m, 1H), 3.67 (m, 3H), 3.88 (m, 1H), 7.59 (m, 3 H), 7.61 (m 1H), 7.91 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.42 (m, 2 H), 9.28 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 389.2.

25

Ejemplo 150***N*-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida**

- 5 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 89, usando 3-(1-naftoilamino)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida (sal de TFA, 100 mg) y formaldehído (37% en H₂O, 100 mg) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (52 mg, 51 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.67 (m, 3H), 1.86 (m, 2H), 2.05
- 10 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 3.03 (m, 1H), 3.25 (m, 1H), 3.44 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.96 (m, 1H), 7.58 (m, 3 H), 7.61 (m 1H), 7.91 (d, J=7.2 Hz, 1 H), 7.98 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.09 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.42 (m, 2 H), 9.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 403.3.

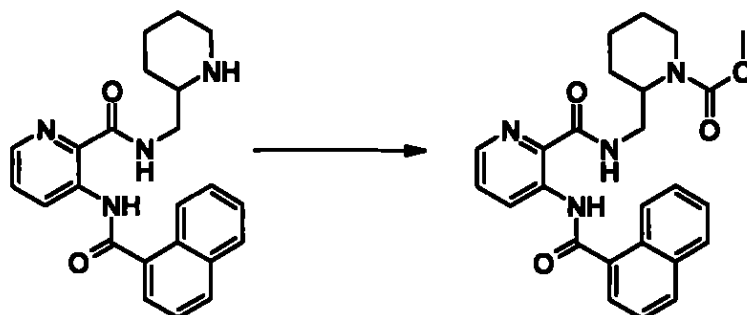
Ejemplo 151***N*-[(1-acetilpiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida**

- A una solución de 3-(1-naftoilamino)-*N*-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-
- 20 carboxamida (100 mg, 0.26 mmol) y DIPEA (129 mg, 1.0 mmol) en CH₂Cl₂ (10 mL) se le agregó cloruro de acetilo (78 mg, 1.0 mmol) a t.a. Después de 1 hr, la mezcla de reacción fue condensada. El residuo fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar el compuesto del título como su sal de TFA. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.34 (m, 1H), 1.65 (m, 5H), 2.02 &
- 25 1.98 (s, 3H), 2.85 (m, 1H), 3.37 (m, 2H), 3.55-3.95 (m, 1H), 4.10-4.50 (m,

1H), 7.57 (m, 4 H), 7.90 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 7.97 (m, 1H), 8.05 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.36 (m, 1 H), 8.42 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.29 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0.

5 Ejemplo 152

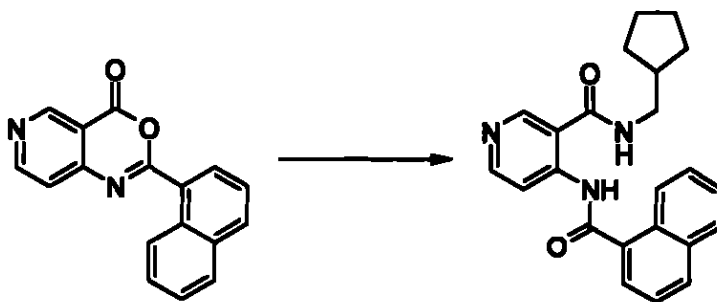
Metil 2-(((3-(1-naftoilamino)piridin-2-il)carbonil)amino)metil]piperidin-1-carboxilato



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 151, usando 3-(1-naftoilamino)-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.26 mmol) y cloroforniato de metilo (94 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.34 (m, 1H), 1.58 (m, 5H), 2.99 (m, 1H), 3.28 (m, 1H),
15 3.45 (s, 3H), 3.79 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 4.47 (m, 1H), 7.56 (m, 4 H), 7.91 (m, 2 H), 8.04 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 8.31 (brs, 1 H), 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1 H), 9.25 (d, J=8.0 Hz, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 447.0.

Ejemplo 153

20 **N-(ciclopentilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida**

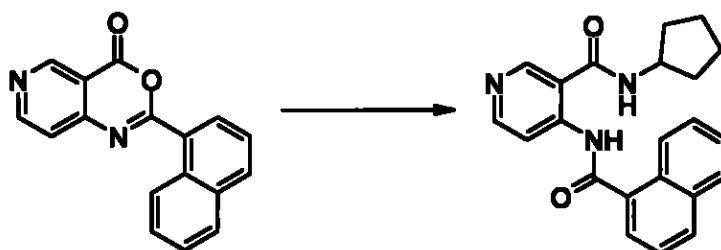


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol) y
25 (ciclopentilmetil)amina (99 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título

como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (36 mg, 37 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.29 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.21 (m, 1H), 3.32 (m, 2H), 7.65 (m, 3H), 8.01 (m, 2H),), 8.17 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H),), 8.77 (m, 1H), 9.07 (s, 1H),
 9.28 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 374.2.

Ejemplo 154

N-ciclopentil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida



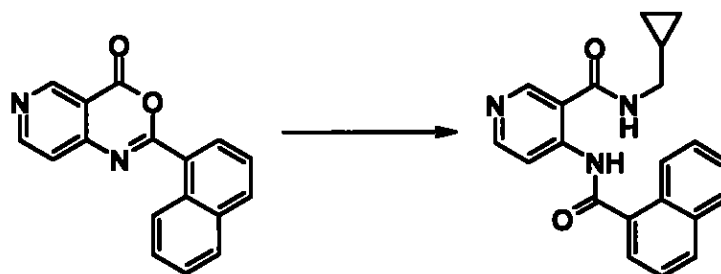
10

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[4,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol) y ciclopentilamina (85 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (62 mg, 66 %).

RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1.63 (m, 4H), 1.78 (m, 2H), 2.03 (m, 2H), 4.31 (m, 1H), 7.63 (m, 3H), 8.01 (m, 2H),), 8.16 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H),), 8.76 (m, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.25 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 360.3.

Ejemplo 155

N-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida



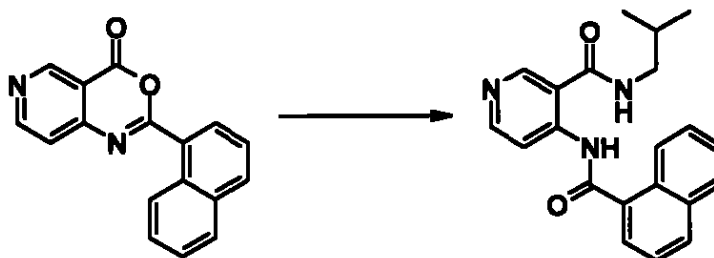
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[4,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol) y ciclopropilmetilamina (71 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa

(9 mg, 10 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 1 0.02 (m, 2H), 0.28 (m, 2H), 0.85 (m, 1H), 2.98 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.36 (m, 3H), 7.74 (m, 2H), 7.89 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.27 (m, 1H),), 8.49 (m, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.98 (m, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 346.3.

5

Ejemplo 156

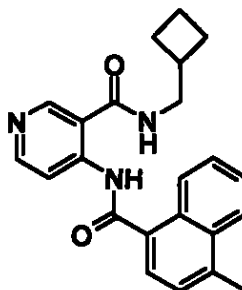
N-isobutil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida



- 10 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftil)-4*H*-pirido[4,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (55 mg, 0.2 mmol) e isobutilamina (73 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (9 mg, 10 %). RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ 0.97 (d, $J=6.6$ Hz, 6H), 1.93 (m, 1H), 3.22 (d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.63 (m, 3H), 8.01 (m, 2H),), 8.17 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 8.54 (m, 1H),
15 8.78 (m, 1H), 9.10 (s, 1H), 9.32 (d, $J=8.0$ Hz, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 348.3.

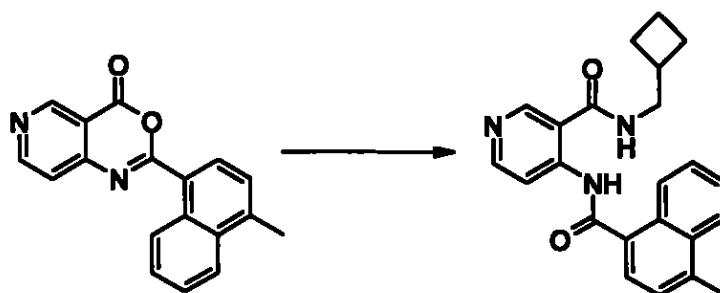
Ejemplo 157

N-(ciclobutilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida



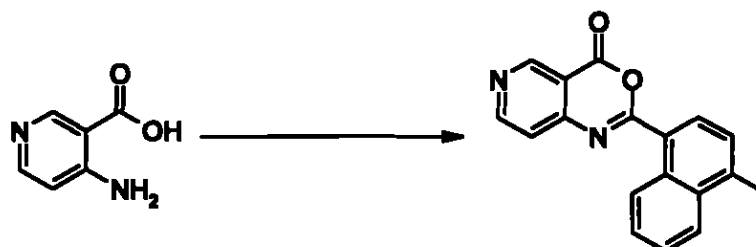
20

Paso A. *N*-(ciclobutilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida

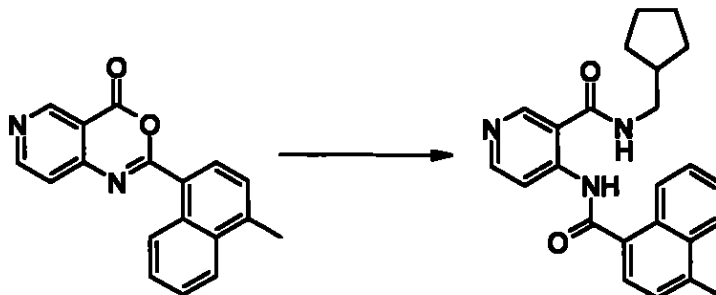


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-
 metil-1-naftil)-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-4-ona (58 mg, 0.2 mmol) y
 5 (ciclobutilmetil)amina (85 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título
 como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 (28 mg, 29 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.79 (m, 2H), 1.89 (m, 2H),
 2.09 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.77 (s, 3H), 3.41 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.48 (d,
 J=7.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.89(d, J=7.4 Hz, 1H)), 8.14 (d, J= 8.0 Hz, 1H),
 10 8.57 (m, 1H),), 8.71 (m, 1H), 9.04 (s, 1H), 9.23 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺
 374.2.

Paso B. 2-(4-metil-1-naftil)-4H-pirido[4,3-d][1,3]oxazin-4-ona



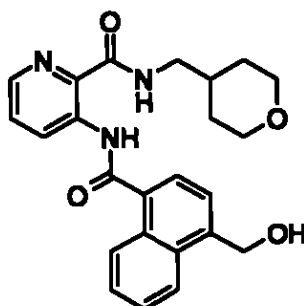
15 Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 1, usando ácido 4-
 aminonicotínico (55 mg, 0.4 mmol), cloruro de 4-metil-1-naftalencarbonilo
 (102 mg, 0.5 mmol), DIPEA (284 mg, 2.2 mmol), y luego HATU (419 mg, 1.1
 mmol) se produjo el compuesto del título como una solución de DMF (6 mL)
 20 que se usó directamente en el Paso A. MS (ESI) (M+H)⁺ 288.8.

Ejemplo 158***N*-(ciclopentilmetil)-4-[(4-metil-1-naftil)amino]nicotinamida**

5

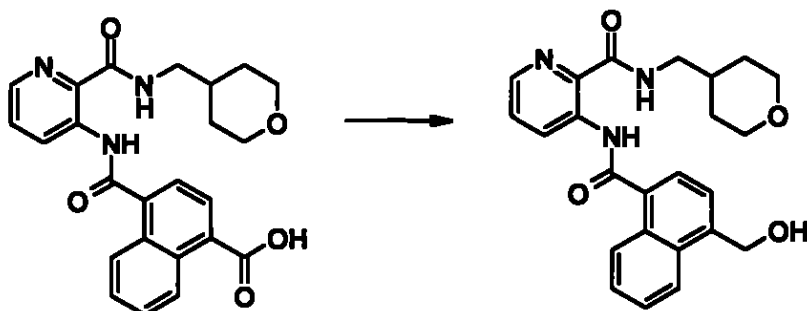
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(4-metil-1-naftil)-4*H*-pirido[4,3-*d*][1,3]oxazin-4-ona (58 mg, 0.2 mmol) y (ciclopentilmetil)amina (99 mg, 1.0 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa
 10 (18 mg, 18 %). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ 1.29 (m, 2H), 1.58 (m, 2H), 1.65 (m, 2H), 1.80 (m, 2H), 2.22 (m, 1H), 2.78 (s, 3H), 3.32 (m, 2H), 7.50 (d, J=7.4 Hz, 1H), 7.64 (m, 2H), 7.91 (d, J=7.4 Hz, 1H),), 8.16 (d, J= 8.0 Hz, 1H), 8.59 (m, 1H),), 8.75 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.26 (m, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 388.3.

15

Ejemplo 159**3-[[4-(hidroximetil)-1-naftil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida**

20

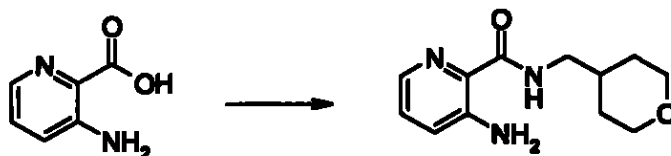
Paso A. 3-[[4-(hidroximetil)-1-naftil]amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



Se agregó cloruro de oxalilo (0.011 mL, 0.115 mmol) a una mezcla de ácido 4-[[[2-[[[tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-

5 il)amino]carbonil]-1-naftóico (50 mg, 0.11 mmol) y DCE (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se adicionó cloruro de oxalilo (0.005 mL, 0.057 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70 °C, se agitó por 1 hr y se enfrió hasta 0°C. Se adicionaron NaBH₄ (22 mg, 0.57 mmol) y yodo (un cristal). La mezcla de reacción se agitó por 1
10 hr. a 0°C y se neutralizó con MeOH (5 mL). El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (41 mg, 67 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.31 - 1.45 (m, 2 H), 1.67 (dt, J=13.03, 1.78 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 3 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.37
15 (td, J=11.77, 2.05 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J=11.52, 3.71 Hz, 2 H), 5.20 (d, J=0.59 Hz, 2 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.62 (m, 2 H), 7.64 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.87 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.09 - 8.16 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.52 - 8.61 (m, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.80 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 420.0: Anal. Calc. para C₂₄H₂₅N₃O₄ + 0.10
20 TFA + 0.20 H₂O: C, 67.15; H, 5.94; N, 9.71. Encontrado: C, 67.09; H, 5.78; N, 9.58.

Paso B. 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida

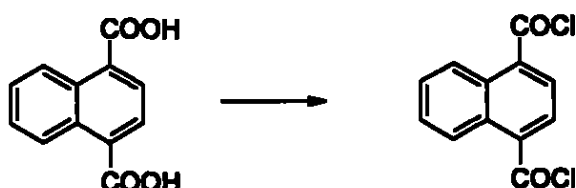


25

Se agregaron HATU (2.63 g, 6.93 mmol) y 4-aminometiltetrahidropirano (0.80 g, 6.94 mmol) a una solución de ácido 3-amino-2-piridin carboxílico (0.91 g, 6.60 mmol) y DIPEA (1.26 mL, 7.26 mmol) en DMF (120 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se

calentó hasta 50°C por 3 hrs. El solvente fue concentrado y el residuo fue recuperado en EtOAc (300 mL). La solución fue lavada con agua, solución saturada de NaHCO₃, salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre sílice mediante cromatografía instantánea usando Et₃N 0.1%, MeOH 3% y Acetona 5% en DCM para dar el compuesto del título como sólido blanco (1.40 g, 90 %).

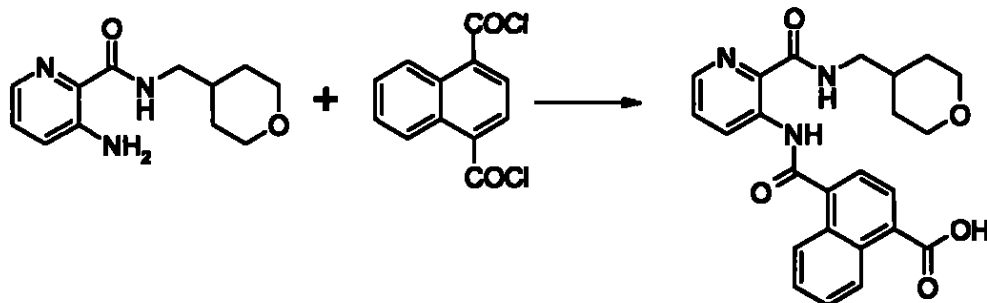
Paso C. Biclورو de naftalen-1,4-dicarbonilo



10

Se agregó ácido naftalen 1,4-dicarboxílico (0.25 g, 1.15 mmol) a SOCl₂ (10 mL). La mezcla de reacción fue calentada hasta reflujo y se agitó por 3 hrs. La solución resultante fue enfriada hasta temperatura ambiente y el solvente fue concentrado. El residuo fue secado al vacío. El producto crudo se usó para el siguiente Paso sin purificación adicional.

Paso D. Ácido 4-[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftóico



20

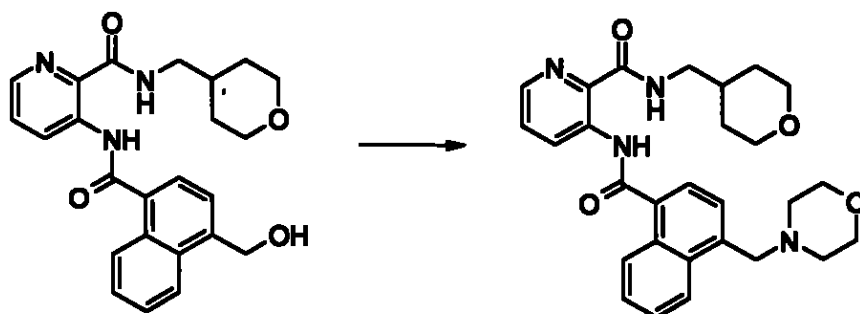
Una solución de 3-amino-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (67 mg, 0.28 mmol) y DIPEA (1 mL, 5.74 mmol) en DCE (2 mL) se agregó a una solución de bicloruro de naftalen-1,4-dicarbonilo (ejemplo 1, Paso C) en DCE (20 mL). La mezcla de reacción se agitó por 3 hrs. a temperatura ambiente y se neutralizó con agua (20 mL). La capa orgánica fue separada y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para

dar la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (20 mg, 16 %).
 RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.49 (dd, $J=12.89$, 2.15 Hz, 2 H), 2.07 (d, $J=3.91$ Hz, 2 H), 3.12 (m, 2 H), 3.19 (m, 2 H), 3.32 (s, 2 H), 3.78 (dd, $J=10.74$, 3.32 Hz, 2 H), 3.89 (s, 1 H), 7.67 (t, $J=7.71$ Hz, 1 H), 7.73 (dd, $J=8.59$, 4.69 Hz, 2 H), 7.92 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.19 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H),
 8.35 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.42 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.85 (d, $J=8.40$ Hz, 1 H), 9.20 (dd, $J=8.49$, 1.27 Hz, 1 H), 12.96 (s, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 434.0;
 Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{23}\text{N}_3\text{O}_5 + 0.20 \text{ TFA} + 0.10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 63.98; H, 5.15; N, 9.17. Encontrado: C, 64.09; H, 5.15; N, 9.02.

10

Ejemplo 160

3-[[4-(piperidin-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



15

Se agregó cloruro de metano sulfonilo (0.011 mL, 0.14 mmol) a una solución de 3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (50 mg, 0.11 mmol) y Et_3N (0.032 mL, 0.17 mmol) en DCM (20 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 4 hrs. El solvente fue concentrado y el producto fue recuperado en DMF (10 mL). Se agregaron morfolina (0.10 mL, 1.19 mmol) y KI (69 mg, 0.41 mmol) a la solución resultante. La mezcla de reacción se calentó hasta 80°C por 2 hrs. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de
 TFA del compuesto del título como polvo blanco (49 mg, 68 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, $J=13.86$, 2.73 Hz, 2 H), 1.79 - 1.96 (m, 1 H), 3.31 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.38 (td, $J=11.81$, 2.15 Hz, 2 H), 3.91 - 4.05 (m, 8 H), 4.74 - 4.81 (m, 2 H), 7.56 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.75 (m, 2 H), 7.82 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.91 (d, $J=7.22$ Hz, 1 H), 8.17 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.54 - 8.58 (m, 1 H), 8.60 (t, $J=6.44$ Hz, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.91

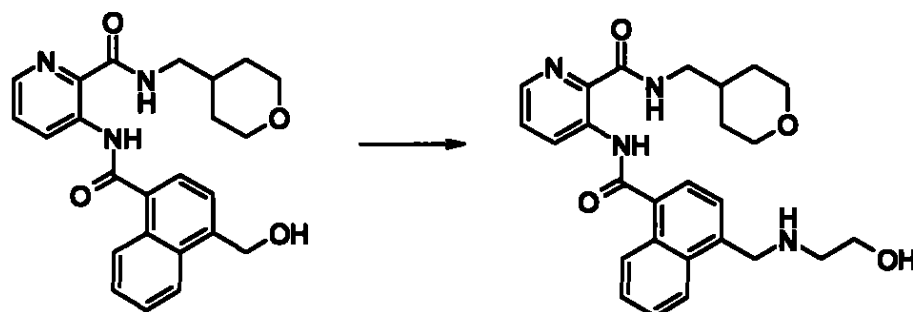
25

30

(s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 489.2; Anal. Calc. para C₂₈H₃₂N₄O₄ + 1.10 TFA + 1.60 H₂O + 0.50 MeCN: C, 57.56; H, 5.58; N, 8.89. Encontrado: C, 57.62; H, 5.55; N, 8.86.

5 Ejemplo 161

3-[(4-[(2-hidroxietil)amino]metil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



10 Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 160, usando etanolamina (0.072 mL, 1.19 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (44 mg, 64 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, J=12.99, 1.86 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.65 - 2.83 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.77, 2.05 Hz, 2 H), 3.91 (q, J=9.24 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.22 Hz, 2 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 3 H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.20, 1.37 Hz, 1 H), 8.61 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 463.0; Anal. Calc. para C₂₈H₃₀N₄O₄ + 1.80 TFA + 1.60 H₂O + 0.50 MeCN: C, 51.25; H, 5.13; N, 8.79. Encontrado: C, 51.30; H, 5.09; N, 8.81.

15

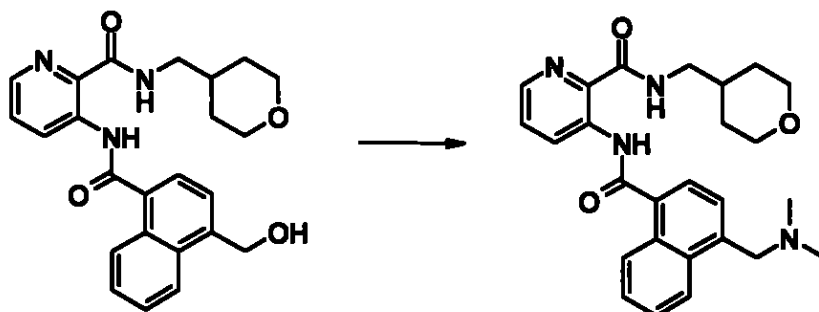
20

25

30

Ejemplo 162

3-([4-[(dimetilamino)metil]-1-naftol]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



5

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 160, usando clorhidrato de dimetilamina (89 mg, 1.07 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (30 mg, 44 %). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.87 (s, 6 H), 3.31 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.38 (td, $J=11.81, 1.95$ Hz, 2 H), 3.99 (dd, $J=11.13, 3.71$ Hz, 2 H), 4.73 - 4.82 (m, 2 H), 7.56 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.78 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.92 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.16 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.31 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.57 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 8.60 (t, $J=6.54$ Hz, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.91 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 447.0; Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_3 + 1.60 \text{ TFA} + 0.90 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54.36; H, 5.22; N, 8.68. Encontrado: C, 54.37; H, 5.24; N, 8.48.

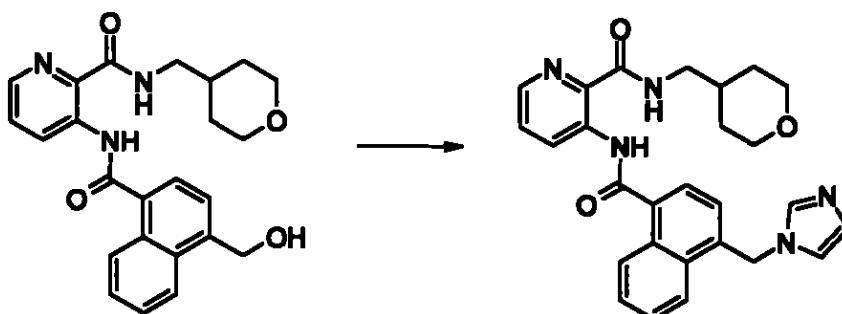
10

15

Ejemplo 163

3-([4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino)-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida

20



Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 160, usando imidazol (81 mg, 1.19 mmol, después de la adición de imidazol, la mezcla de reacción se calentó

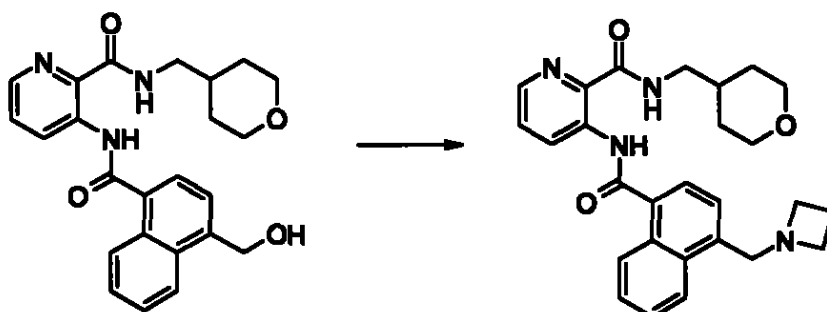
25

hasta 80°C y se agitó durante la noche) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (20 mg, 28 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.29 - 1.48 (m, 2 H), 1.67 (d, J=12.89 Hz, 2 H), 1.79 - 1.93 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.37 (td, J=11.77, 1.86 Hz, 2 H), 3.98 (dd, J=11.13, 4.10 Hz, 2 H), 5.81 (s, 2 H), 7.06 (s, 1 H), 7.38 (s, 1 H), 7.47 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.62 - 7.71 (m, 2 H), 7.82 - 7.88 (m, 1 H), 7.90 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.59, 1.46 Hz, 1 H), 8.54 - 8.66 (m, 2 H), 8.85 (s, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.92 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 470.0.

10

Ejemplo 164

3-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1-naftol]amino]-N-(tetrahidro-2H-píran-4-ilmetil)piridín-2-carboxamida



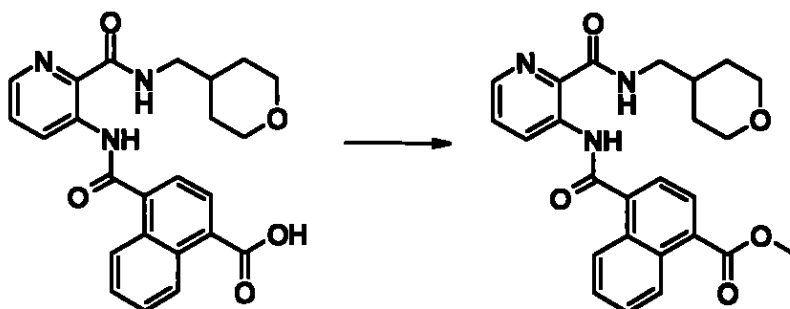
15

Siguiendo el procedimiento del Ejemplo 160, usando azetidina (68 mg, 1.19 mmol, después de la adición de azetidina, la mezcla de reacción se calentó hasta 80°C y se agitó durante la noche) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (42 mg, 61 %). RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.30 - 1.47 (m, 2 H), 1.67 (dd, J=12.99, 1.86 Hz, 2 H), 1.78 - 1.96 (m, 1 H), 2.20 - 2.34 (m, 1 H), 2.65 - 2.83 (m, 1 H), 3.31 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.38 (td, J=11.77, 2.05 Hz, 2 H), 3.91 (q, J=9.24 Hz, 2 H), 3.99 (dd, J=11.23, 3.22 Hz, 2 H), 4.27 - 4.40 (m, 2 H), 4.71 - 4.79 (m, 2 H), 7.56 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.76 (m, 3 H), 7.91 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.08 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.20, 1.37 Hz, 1 H), 8.61 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 9.39 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 459.2; Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₄O₃ + 1.60 TFA + 0.80 H₂O: C, 55.34; H, 5.11; N, 8.55. Encontrado: C, 55.29; H, 5.14; N, 8.50.

30

Ejemplo 165

Metil 4-[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftoato



5

Se agregó cloruro de oxalilo (0.011 mL, 0.115 mmol) a una mezcla de ácido 4-[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-

il)amino]carbonil]-1-naftóico (50 mg, 0.11 mmol) y DCE (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agregó

10 cloruro de oxalilo (0.005 mL, 0.057 mmol). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C, se agitó por 1 hr., se enfrió hasta 0°C y se neutralizó con MeOH (5 mL). El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante

HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (20 mg, 30 %). RMN ¹H (400 MHz,

15 CLOROFORMO-D) δ 1.30 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 (dd, J=12.89, 1.76 Hz, 2 H), 1.77 - 1.92 (m, 1 H), 3.29 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 3.37 (td, J=11.81, 1.95 Hz, 2

H), 3.97 (dd, J=11.13, 3.51 Hz, 2 H), 4.03 (s, 3 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.70 (m, 2 H), 7.87 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.20 (d, J=7.42 Hz, 1 H),

8.29 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.49 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 8.57 (t, J=6.05 Hz,

20 1 H), 8.90 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.88 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 448.0; Anal. Calc. para C₂₅H₂₅N₃O₅ + 0.30 H₂O: C, 66.30;

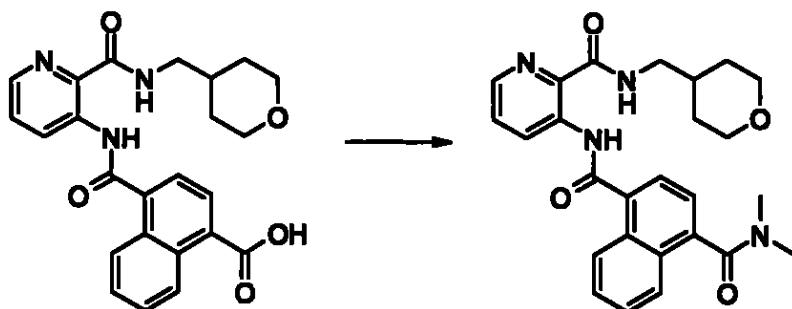
H, 5.70; N, 9.28. Encontrado: C, 66.38; H, 5.67; N, 8.97.

25

30

Ejemplo 166

***N,N*-dimetil-*N'*-(2-[[[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il])naftalen-1,4-dicarboxamida**



5

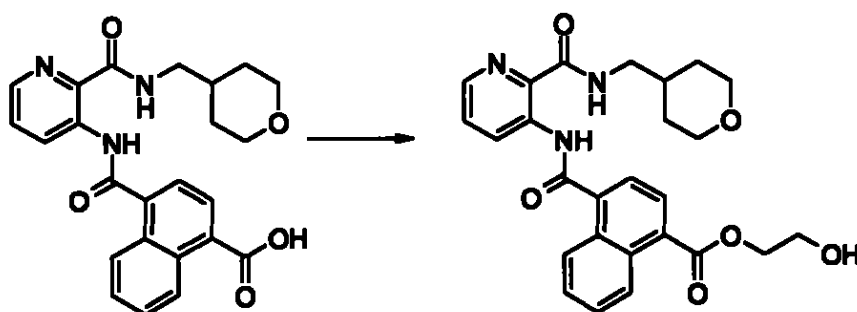
Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 165, usando clorhidrato de dimetilamina (75 mg, 0.91 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (30 mg, 43 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.32 - 1.47 (m, 2 H), 1.62 - 1.73 (m, 2 H), 1.80 - 1.95 (m, 1 H), 2.74 (s, 3 H), 2.85 (s, 2 H), 3.27 - 3.34 (m, 4 H), 3.39 (td, J=11.81, 1.95 Hz, 2 H), 4.00 (dd, J=11.23, 3.42 Hz, 2 H), 7.51 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 7.55 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 - 7.85 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.59, 1.46 Hz, 1 H), 8.52 - 8.63 (m, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 461.0; Anal. Calc. para C₂₆H₂₈N₄O₄ + 0.50 TFA: C, 62.66; H, 5.55; N, 10.83. Encontrado: C, 62.80; H, 5.59; N, 10.64.

15

Ejemplo 167

2-hidroxiethyl 4-[[[(2-[[[(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il])amino]carbonil]-1-naftoato

20



Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 165, usando etilen glicol (171 mg, 2.76 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (20 mg, 12 %);

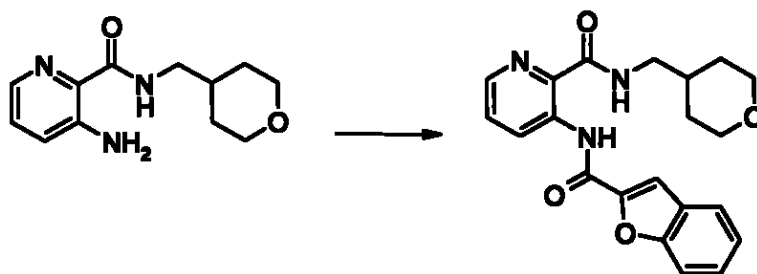
25

RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.30 - 1.46 (m, 2 H), 1.66 (dd, $J=12.89$, 1.95 Hz, 2 H), 1.75 - 1.94 (m, 1 H), 3.15 (s, 1 H), 3.37 (td, $J=11.81$, 1.95 Hz, 2 H), 3.93 - 4.07 (m, 4 H), 4.51 - 4.61 (m, 2 H), 7.54 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.58 - 7.72 (m, 2 H), 7.87 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 8.23 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 8.29 (dd, $J=4.49$, 1.56 Hz, 1 H), 8.50 (dd, $J=8.20$, 0.98 Hz, 1 H), 8.58 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H), 8.88 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1 H), 12.89 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 478.0; Anal. Calc. para $\text{C}_{20}\text{H}_{27}\text{N}_3\text{O}_6$ + 0.30 TFA + 0.20 H_2O : C, 62.00; H, 5.42; N, 8.15. Encontrado: C, 61.93; H, 5.27; N, 8.15.

10

Ejemplo 168

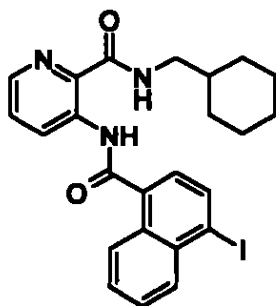
3-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



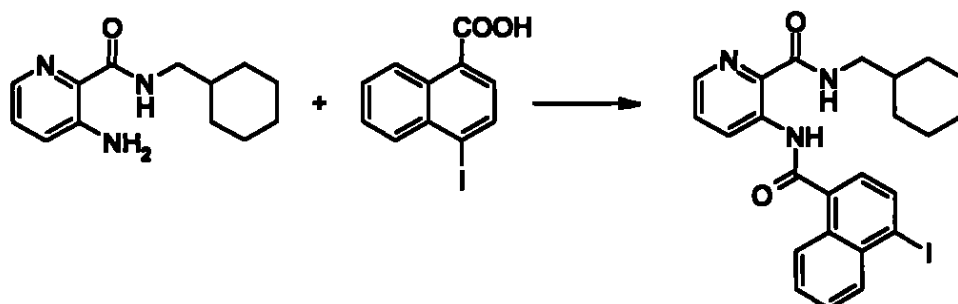
15

Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30, usando ácido 2-benzofurancarboxílico (172 mg, 1.06 mmol) y 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (250 mg, 1.06 mmol) se produjo el compuesto del título como su sal de TFA después de purificación mediante HPLC de fase reversa (100 mg, 19 %); RMN ^1H (400 MHz, DMSO- D_6) δ 1.23 (m, 2 H), 1.59 (dd, $J=12.89$, 1.76 Hz, 2 H), 3.26 (m, 4 H), 3.84 (dd, $J=11.52$, 2.54 Hz, 2 H), 7.38 (m, 1 H), 7.53 (td, $J=7.81$, 1.37 Hz, 1 H), 7.68 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.74 (d, $J=0.98$ Hz, 1 H), 7.80 (dd, $J=34.47$, 8.49 Hz, 2 H), 8.40 (dd, $J=4.39$, 1.47 Hz, 1 H), 9.11 (dd, $J=8.59$, 1.56 Hz, 1 H), 9.31 (t, $J=6.25$ Hz, 1 H), 13.39 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 380.2; Anal. Calc. para $\text{C}_{21}\text{H}_{21}\text{N}_3\text{O}_4$ + 0.20 H_2O : C, 65.85; H, 5.63; N, 10.97. Encontrado: C, 65.79; H, 5.57; N, 11.09.

30

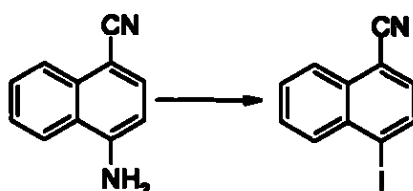
Ejemplo 169***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-yodo-1-naftol)amino]piridin-2-carboxamida**

5 Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-yodo-1-naftol)amino]piridin-2-carboxamida



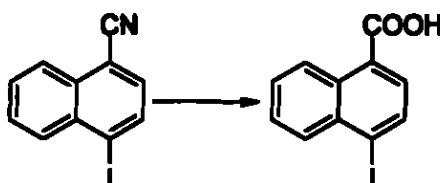
Se agregó cloruro de oxalilo (0.26 mL, 3.0 mmol) a una solución de ácido 4-yodo-1-naftóico (580 mg, 1.85 mmol) en DCE (100 mL) a 0°C. Se agregó DMF (1 gota) y la mezcla de reacción se agitó por 1 hr. a 0°C. Se agregaron una solución de 3-amino-*N*-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida (465 mg, 1.9 mmol) y DIPEA (0.65 mL, 3.7 mmol) en DCE (20 mL). La mezcla de reacción se calentó hasta 70°C y se agitó durante la noche. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título como sólido blanco (810 mg, 84 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.00 (m, 2 H), 1.20 (m, 3 H), 1.56 (m, 2 H), 1.74 (m, 3 H), 3.23 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 7.52 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.57 (d, J=7.62 Hz, 1 H), 7.61 (m, 2 H), 8.18 (m, 2 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.46 (m, 1 H), 9.37 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 514.0.

Paso B. 4-yodo-1-naftonitrilo



Una solución de NaNO_2 (0.83 g, 12.1 mmol) en agua (10 mL) se agregó durante 30 min. a una mezcla de 4-amino-1-naftonitrilo (1.94 g, 11.5 mmol),
 5 HCl concentrado (12 mL) y ácido acético glacial (25 mL) a 0°C . La mezcla de reacción se agitó por 1.5 hr., y se añadió agua fría (25 mL). Se agregó una solución de KI (2.29 g, 13.8 mmol) y yodo (1.75 g, 6.9 mmol) en agua (15 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 hrs. a 0°C y se dejó tibia hasta temperatura ambiente. El producto se extrajo con EtOAc, se lavó con agua y
 10 salmuera, y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título como sólido blanco (2.21 g, 67 %).

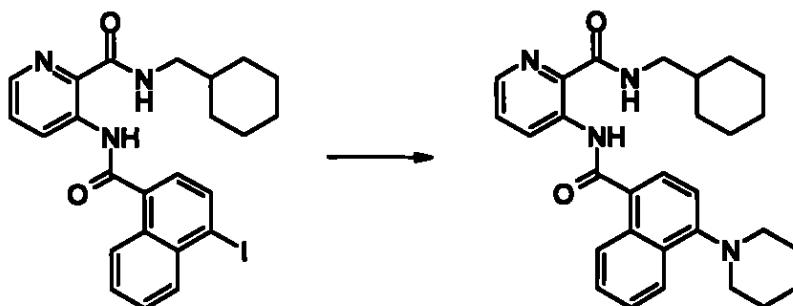
15 **Paso C. Ácido 4-yodo-1-naftólico**



4-yodo-1-naftonitrilo (2.21 g, 7.92 mmol), HCl concentrado (20 mL) y ácido acético glacial (10 mL) se mezclaron juntos y se calentaron hasta 130°C
 20 durante la noche en un recipiente de reacción cerrado. La mezcla de reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se filtró. El residuo fue recuperado en EtAOc y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue concentrado para dar el compuesto del título como sólido blanco (1.59 g, 67 %)

25

30

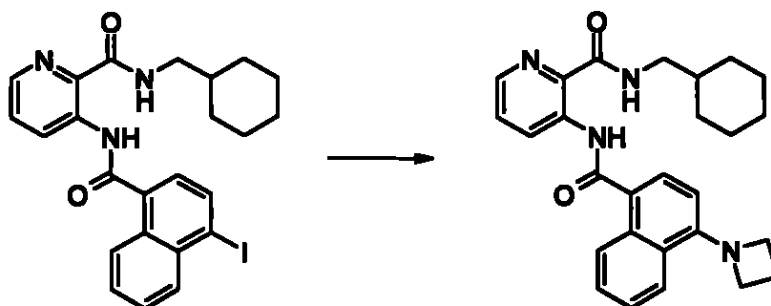
Ejemplo 170***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-piperidin-1-il-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida**

5

Un frasco de reacción secado en horno fue cargado con $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ (3.5 mg, 0.0038 mmol), *N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-yodo-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida (100 mg, 0.19 mmol), 2-diciclohexilfosfino-2'-(*N,N*-dimetilamino)bifenilo (3.1 mg, 0.0078 mmol), solución 1.0 M de LiHMDS en THF (0.62 mL, 0.62 mmol), piperidina (0.023 mL, 0.23 mmol) y THF anhidro (1.5 mL) bajo atmósfera de nitrógeno. La mezcla de reacción se calentó hasta 65°C y se agitó durante la noche. La reacción fue enfriada hasta temperatura ambiente y se filtró. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante MPLC para dar el compuesto del título como sólido blanco (36 mg, 39 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 0.87 - 1.08 (m, 2 H), 1.09 - 1.34 (m, 3 H), 1.52 - 1.63 (m, 2 H), 1.63 - 1.82 (m, 7 H), 1.82 - 1.92 (m, 3 H), 2.98 - 3.17 (m, $J=5.47$, 3.32 Hz, 2 H), 3.20 - 3.30 (m, 2 H), 7.07 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.44 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 - 7.95 (m, 1 H), 8.18 - 8.30 (m, 2 H), 8.49 - 8.57 (m, $J=6.64$ Hz, 1 H), 8.58 - 8.63 (m, 1 H), 9.36 - 9.43 (m, 1 H), 12.77 (s, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 471.3; Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.10 \text{H}_2\text{O}$: C, 73.73; H, 7.30; N, 11.86. Encontrado: C, 73.66; H, 7.24; N, 11.87.

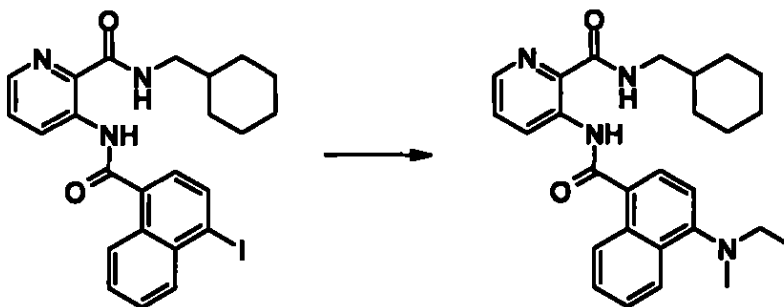
25

30

Ejempl 171**3-[(4-azetidín-1-il-1-naftol)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida**

5

Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 170 (calentando a 65°C por 3 días y re-cristalizando en MeOH después de cromatografía instantánea) usando azetidina (18 mg, 0.35 mmol) se produjo el compuesto del título como un sólido blanco (75 mg, 58 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.92 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.31 (m, 2 H), 1.52 - 1.62 (m, 2 H), 1.62 - 1.70 (m, 1 H), 1.70 - 1.84 (m, 4 H), 2.40 - 2.50 (m, 2 H), 3.26 (t, J=6.64 Hz, 2 H), 4.24 - 4.31 (m, 4 H), 6.49 (d, J=8.01 Hz, 1 H), 7.37 - 7.44 (m, 1 H), 7.48 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.50 - 7.55 (m, 1 H), 7.88 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 7.99 (d, J=8.59 Hz, 1 H), 8.23 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.52 (t, J=6.05 Hz, 1 H), 8.72 (dd, J=8.59, 0.78 Hz, 1 H), 9.37 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.72 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 443.1; Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₄O₂: C, 73.28; H, 6.83; N, 12.66. Encontrado: C, 73.25; H, 6.88; N, 12.69.

Ejemplo 172**N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[etil(metil)amino]-1-naftol)amino]piridin-2-carboxamida**

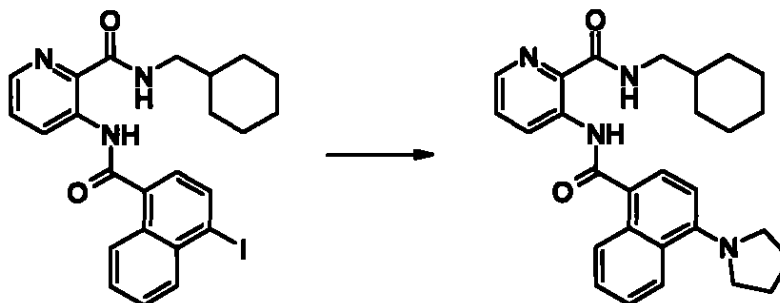
Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 170, usando etilmetilamina (0.05 mL, 0.58 mmol) y purificando mediante HPLC preparativa de fase reversa, se produjo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (68

mg, 31 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.91 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 4 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 4 H), 2.18 (s, 3 H), 3.09 (s, 3 H), 3.21 - 3.28 (m, 2 H), 3.44 (q, $J=6.90$ Hz, 2 H), 7.30 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.64 (m, 2 H), 7.90 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.30 - 8.38 (m, 1 H), 8.56 (t, $J=6.35$ Hz, 1 H), 8.58 - 8.64 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 445.0; Anal. Calc. para $\text{C}_{27}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.70$ TFA + 0.10 $\text{H}_2\text{O} + 0.10$ MeCN: C, 64.78; H, 6.31; N, 10.83. Encontrado: C, 64.81; H, 6.07; N, 10.90.

10

Ejemplo 173

***N*-(ciclohexilmetil)-3-[(4-pirrolidin-1-il-1-naftol)amino]piridin-2-carboxamida**



15

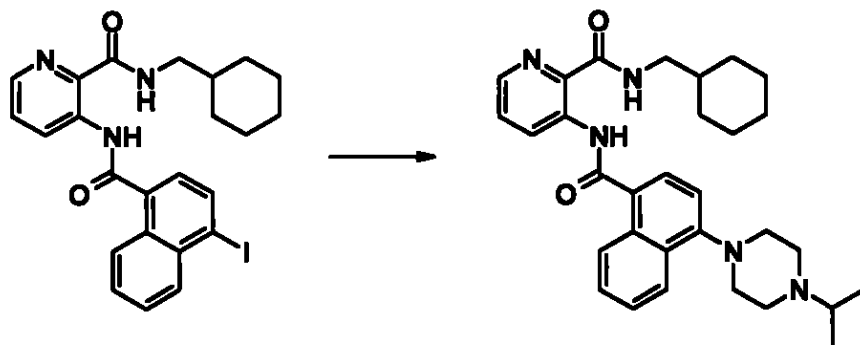
Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 170, usando pirrolidina (0.02 mL, 0.23 mmol) se produjo el compuesto del título como un sólido blanco (25 mg, 28 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.88 - 1.07 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 3 H), 1.54 - 1.62 (m, 3 H), 1.67 (d, $J=11.72$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 2 H), 1.98 - 2.08 (m, 4 H), 3.26 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.45 - 3.55 (m, 4 H), 6.89 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 7.39 - 7.46 (m, 1 H), 7.46 - 7.55 (m, 2 H), 7.87 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 8.19 - 8.25 (m, 2 H), 8.53 (t, $J=5.86$ Hz, 1 H), 8.68 (dd, $J=8.59, 0.78$ Hz, 1 H), 9.38 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.73 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 457.2; Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_4\text{O}_2 + 0.20$ H_2O : C, 73.08; H, 7.10; N, 12.17. Encontrado: C, 73.08; H, 7.18; N, 11.90.

25

30

Ejempl 174

***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

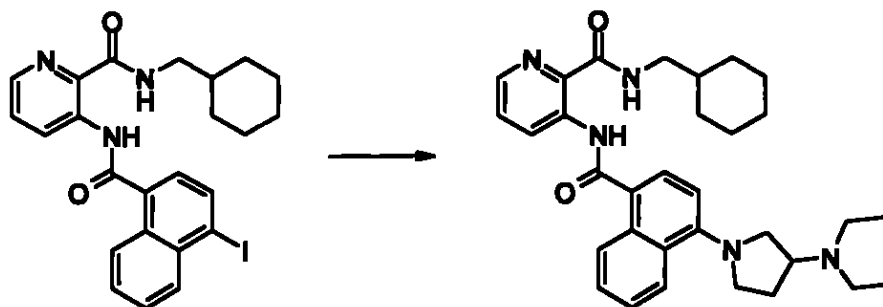


3

Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 170, usando *N*-isopropilpiperazina (30 mg, 0.23 mmol) y purificando mediante HPLC preparativa de fase reversa, se produjo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (33 mg, 27 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.91 - 1.07 (m, 1 H), 1.12 - 1.33 (m, 2 H), 1.48 (d, $J=6.64$ Hz, 5 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.66 (d, $J=13.67$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 3 H), 1.88 (s, 6 H), 3.25 (t, $J=6.54$ Hz, 3 H), 3.52 (d, $J=6.83$ Hz, 3 H), 3.68 (d, $J=9.76$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 7.48 - 7.62 (m, 2 H), 7.89 (d, $J=7.62$ Hz, 1 H), 8.06 - 8.12 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.54 (t, $J=6.15$ Hz, 1 H), 8.57 - 8.62 (m, 1 H), 9.37 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.89 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 514.2; Anal. Calc. para $\text{C}_{31}\text{H}_{39}\text{N}_5\text{O}_2 + 1.50$ TFA + 0.20 H_2O : C, 59.33; H, 5.99; N, 10.17. Encontrado: C, 59.40; H, 5.97; N, 9.94.

Ejemplo 175

***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-[3-(dietilamino)pirrolidin-1-il]-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

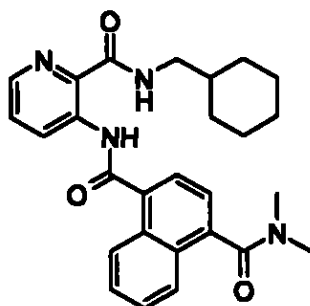


298

Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 170 usando *N,N*-dietilpirrolidin-3-
 amina (33 mg, 0.23 mmol) y purificando mediante HPLC preparativa de fase
 reversa, se produjo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido
 blanco (37 mg, 29 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 0.91 - 1.07
 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.42 (q, $J=6.90$ Hz, 6 H), 1.52 - 1.63 (m, 1 H),
 1.67 (d, $J=11.13$ Hz, 1 H), 1.70 - 1.85 (m, 4 H), 2.40 - 2.66 (m, 4 H), 3.11 -
 3.22 (m, 1 H), 3.25 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 3.33 - 3.46 (m, 2 H), 3.47 - 3.62 (m, 2
 H), 3.84 (dd, $J=10.25, 6.35$ Hz, 1 H), 3.97 - 4.09 (m, 1 H), 7.07 (d, $J=8.01$ Hz,
 1 H), 7.47 - 7.60 (m, 3 H), 7.86 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.10 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H),
 8.26 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.54 (t, $J=6.54$ Hz, 1 H), 8.61 (dd, $J=8.30,$
 1.27 Hz, 1 H), 9.37 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.84 (s, 1 H); MS (ESI)
 (M+H) $^+$ 528.3; Anal. Calc. para $\text{C}_{32}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_2 + 1.50$ TFA: C, 60.16; H, 6.13; N,
 10.02. Encontrado: C, 60.14; H, 6.07; N, 9.85.

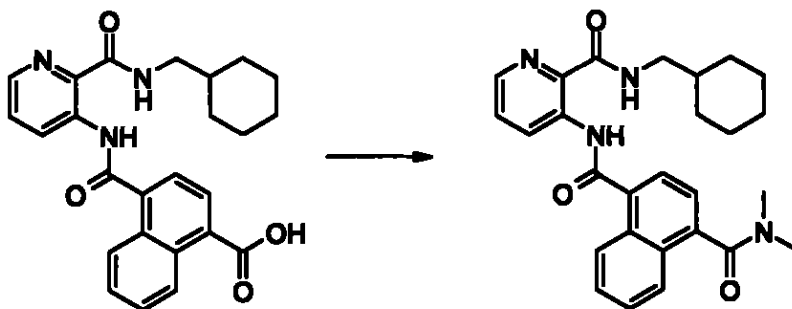
15 Ejemplo 176

***N'*-(2-(((Ciclohexilmetil)amino)carbonil)piridin-3-il)-*N,N*-dimetilnaftalen-
 1,4-dicarboxamida**



20

**Paso A. *N'*-(2-(((ciclohexilmetil)amino)carbonil)piridin-3-il)-*N,N*-
 dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida**

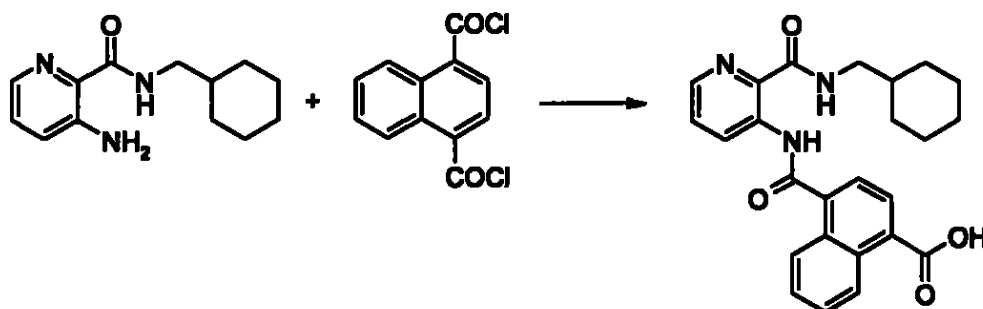


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30 (correct??),
 usando ácido 4-(((2-(((ciclohexilmetil)amino)carbonil)piridin-3-

298

il)amino]carbonil]-1-naftóico (100 mg, 0.23 mmol), clorhidrato de dimetilamina (187 mg, 2.31 mmol) y Et₃N (0.48 mL, 3.47 mmol) y purificando mediante HPLC preparativa de fase reversa se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (30 mg, 43 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.91 - 1.06 (m, 2 H), 1.09 - 1.33 (m, 3 H), 1.51 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.84 (m, 5 H), 2.84 (s, 3 H), 3.24 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.27 - 3.30 (m, 3 H), 7.47 - 7.55 (m, 2 H), 7.55 - 7.65 (m, 2 H), 7.78 - 7.86 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.49 - 8.60 (m, 2 H), 9.39 (dd, J=8.49, 1.46 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 459.0; Anal. Calc. para C₂₇H₃₀N₄O₃ + 0.40 TFA + 0.10 H₂O: C, 65.99; H, 6.10; N, 11.07. Encontrado: C, 65.90; H, 6.00; N, 11.04.

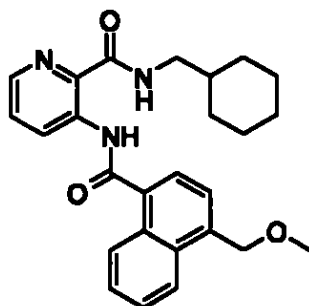
Paso B. Ácido 4-[[[2-[[[(ciclohexilmetil)amino]carbonil]piridin-3-Il)amino]carbonil]-1-naftóico



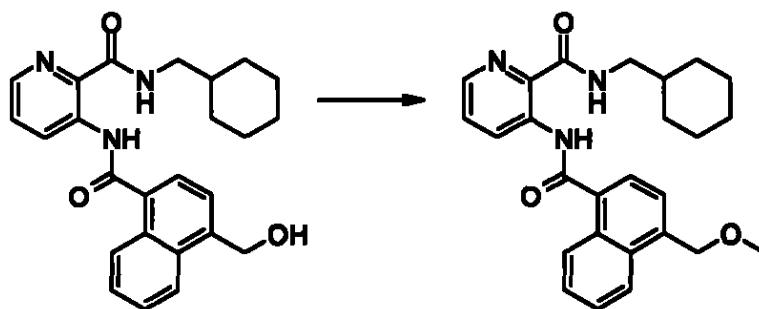
15

Una solución de 3-amino-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida (500 mg, 2.14 mmol, ver Paso B. del ejemplo 82 para su preparación) y DIPEA (0.37 mL, 2.14 mmol) en THF (2 mL) se agregó a una solución de dicloruro de naftalen-1,4-dicarbonilo (1.6 g, 6.4 mmol, ver Paso C. del ejemplo 159 para su preparación) en THF (300 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibar hasta temperatura ambiente y se agregaron NaOH 0.1 M (10 gotas) y MeCN (50 mL). La mezcla de reacción se agitó por 2 hrs., y el volumen del solvente fue reducido. El precipitado resultante fue filtrado, lavado con porciones pequeñas de THF frío y se secó al aire para dar el compuesto del título puro como un sólido blanco (600 mg, 64 %).

30

Ejemplo 177***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

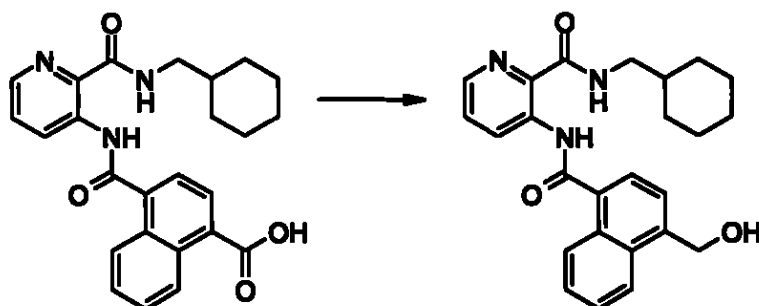
5

Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida

- 10 Siguiendo el procedimiento para el Ejemplo 160, usando *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida (103 mg, 0.24 mmol) y NaOMe 25% en MeOH (10 mL) y purificando mediante HPLC preparativa de fase reversa se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (30 mg, 22 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ
- 15 0.91 - 1.05 (m, 2 H), 1.10 - 1.32 (m, 3 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.61 - 1.70 (m, 1 H), 1.70 - 1.83 (m, 4 H), 3.24 (t, J=6.54 Hz, 2 H), 3.44 - 3.50 (m, 3 H), 4.95 (s, 2 H), 7.52 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.55 - 7.63 (m, 3 H), 7.87 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.10 - 8.17 (m, 1 H), 8.28 (d, J=3.91 Hz, 1 H), 8.47 - 8.59 (m, 2 H), 9.40 (d, J=8.40 Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 432.0.

20

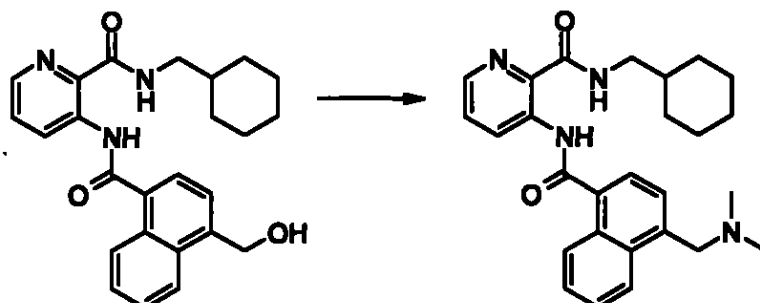
Paso B. *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



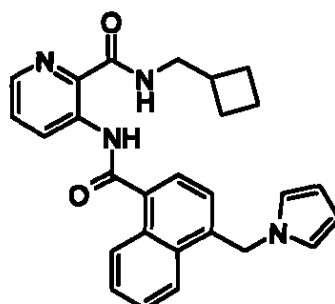
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 159, usando ácido
 4-[[[2-[[[ciclohexilmetil]amino]carbonyl]piridin-3-il]amino]carbonyl]-1-naftóico
 5 (600 mg, 1.39 mmol, ver Paso B. del ejemplo 27 (not correct!) para su
 preparación) y purificando sobre gel de sílice mediante cromatografía
 instantánea, se produjo el compuesto del título como un sólido blanco (307
 mg, 52%).

10 Ejemplo 178

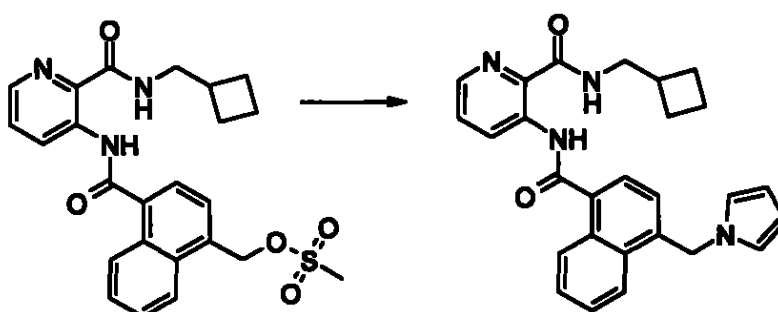
***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino]piridin-2-
 carboxamida**



15 Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 160, usando *N*-(ciclohexilmetil)-
 3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida (103 mg, 0.24
 mmol) se produjo la sal de TFA del compuesto del título como un sólido
 blanco (20 mg, 14 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.90 - 1.07
 (m, 2 H), 1.11 - 1.30 (m, 2 H), 1.66 - 1.82 (m, 4 H), 2.84 (s, 6 H), 3.23 (t,
 20 J=6.64 Hz, 2 H), 4.76 (s, 2 H), 7.54 (dd, J=8.49, 4.59 Hz, 1 H), 7.61 - 7.74
 (m, 2 H), 7.84 (dd, J=59.56, 7.42 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.31 (dd,
 J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.20, 0.98 Hz, 2 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.37
 Hz, 1 H), 12.99 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 445.2; Anal. Calc. para
 C₂₇H₃₂N₄O₂ + 1.40 TFA: C, 59.24; H, 5.57; N, 9.27. Encontrado: C, 59.64; H,
 25 4.51; N, 9.29.

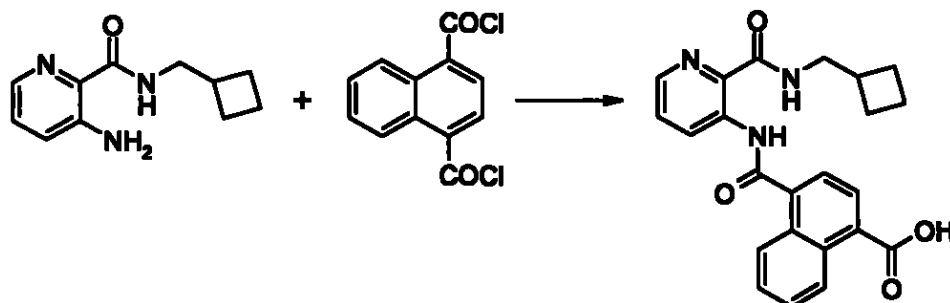
Ejempl 179***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1*H*-pirrol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida**

5

Paso A *N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1*H*-pirrol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida

- 10 Metanosulfonato de (4-[[2-[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]amino]carbonil]-1-naftil)metilo (85 mg, 0.18 mmol) del Paso D, pirrol (624 mg, 9.30 mmol), KI (33 mg, 0.20 mmol) y DMF (2 mL) se mezclaron juntos y se calentaron hasta 80°C por 1 hrs. El solvente fue concentrado y el residuo fue recuperado en EtOAc. La solución fue lavada con solución saturada de
- 15 NaHCO₃, agua, salmuera y secada sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (29 mg, 28 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.67 - 1.84 (m, 3 H), 1.85 - 1.97 (m, 2 H), 2.04 - 2.17 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42
- 20 (dd, J=7.13, 6.15 Hz, 2 H), 4.45 - 4.50 (m, 2 H), 6.06 - 6.11 (m, 1 H), 6.18 (q, J=2.73 Hz, 1 H), 6.62 - 6.68 (m, 1 H), 7.38 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.48 - 7.61 (m, 3 H), 7.84 (d, J=7.23 Hz, 1 H), 8.09 - 8.15 (m, 1 H), 8.28 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.45 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 8.54 - 8.59 (m, 1 H), 9.40 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.86 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 439.0; Anal. Calc. para
- 25 C₂₇H₂₈N₄O₂ + 5.10 TFA + 7.00 MeCN + 5.10 H₂O: C, 43.95; H, 4.49; N, 11.01. Encontrado: C, 44.13; H, 4.14; N, 10.93.

Paso B. Ácido 4-[(2-[(ciclobutilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftóico

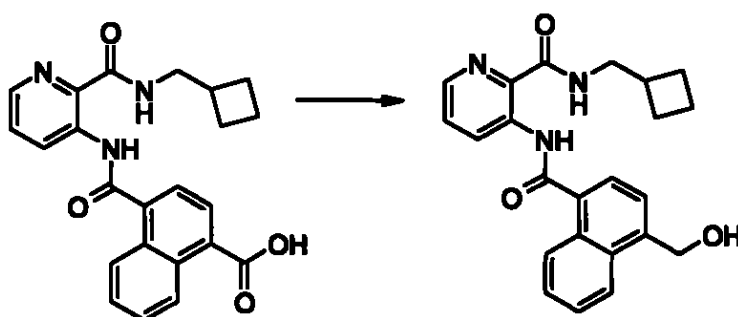


5

Una solución de 3-amino-*N*-(ciclobutilmetil)piridin-2-carboxamida (3.0 g, 14.6 mmol) y Et₃N (2.6 mL, 14.6 mmol) en MeCN (50 mL) se agregó a una solución de bicloruro de naftalen-1,4-dicarbonilo (4.7 g, 18.5 mmol, ver Paso C. del ejemplo 159 para su preparación) en MeCN (700 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se agitó por 2 hrs. y se adicionó una solución 0.1M de NaOH (0.44 mL). La mezcla de reacción se agitó por 1 hrs. extra y se agregó solución 0.1M de NaOH (exceso). El solvente fue concentrado y se adicionó agua al residuo. El precipitado fue filtrado y el filtrado fue acidificado con HCl concentrado. El precipitado resultante fue filtrado. Los precipitados fueron recuperados en DCM, combinados y secados sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado para dar el compuesto del título puro como sólido beige (5.43 g, 92 %).

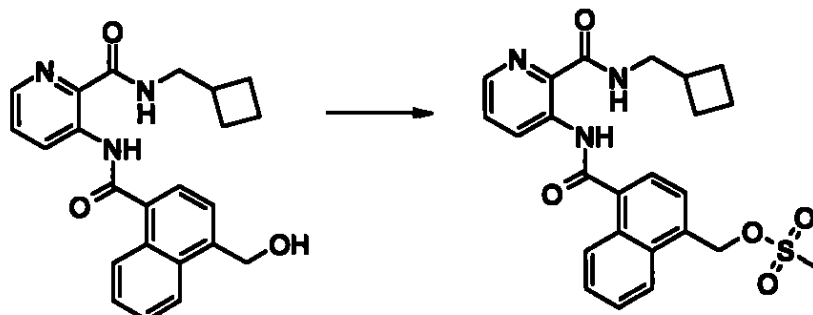
20

Paso C. *N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 159, usando ácido 4-[(2-[(ciclobutilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil]-1-naftóico (1.33 g, 3.30 mmol) del Paso B y realizando un procedimiento en EtOAc, se produjo el compuesto del título puro como un aceite amarillo (1.01 g, 78 %).

Paso D. Metanosulfonato de (4-[(2-[(ciclobutylmetil)amino]carbonil]piridin-3-il)amino]carbonil)-1-naftil)metilo



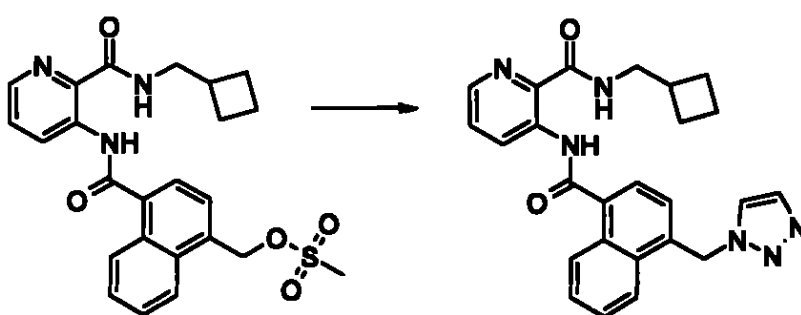
5

Se agregó cloruro de metano sulfonilo (0.24 mL, 3.11 mmol) a una solución de *N*-(ciclobutylmetil)-3-[(4-(hidroximetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida (1.01 g, 2.59 mmol) del Paso C y Et₃N (0.45 mL, 3.23 mmol) en DCM (150 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 hrs. La mezcla de reacción fue lavada con solución saturada de NaHCO₃, agua, salmuera y se secó sobre Na₂SO₄ anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante cromatografía instantánea para dar el compuesto del título como aceite incoloro (342 mg, 28 %).

15

Ejemplo 180

***N*-(ciclobutylmetil)-3-[(4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino}piridin-2-carboxamida**



20

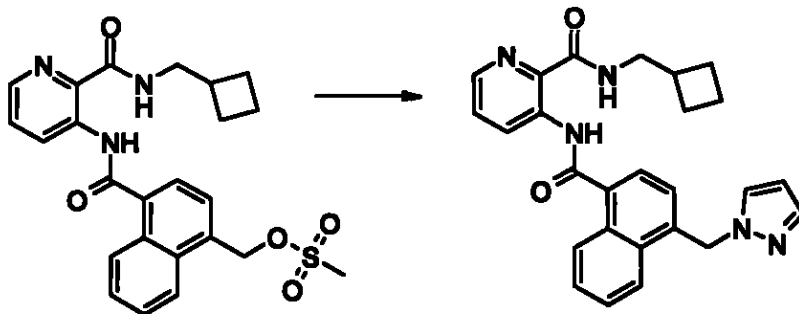
Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando 1,2,3-triazol (0.64 g, 9.30 mmol), se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (63 mg, 64 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=7.13, 6.15 Hz, 2 H), 6.08 (s, 2 H), 7.43 (s, 1 H), 7.48 (d, J=7.23 Hz, 1

25

H), 7.54 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.57 - 7.66 (m, 2 H), 7.76 (s, 1 H), 7.88 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.95 - 8.02 (m, 1 H), 8.30 (dd, $J=4.49, 1.37$ Hz, 1 H), 8.48 (t, $J=5.76$ Hz, 1 H), 8.52 - 8.59 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59, 1.56$ Hz, 1 H), 12.95 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 441.0; Anal. Calc. para $C_{25}H_{24}N_6O_2 + 0.30$ TFA: C, 64.77 ; H, 5.16 ; N, 17.70. Encontrado: C, 64.75; H, 5.04; N, 17.30.

Ejemplo 181

***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1-naftol]amino]piridin-2-carboxamida**

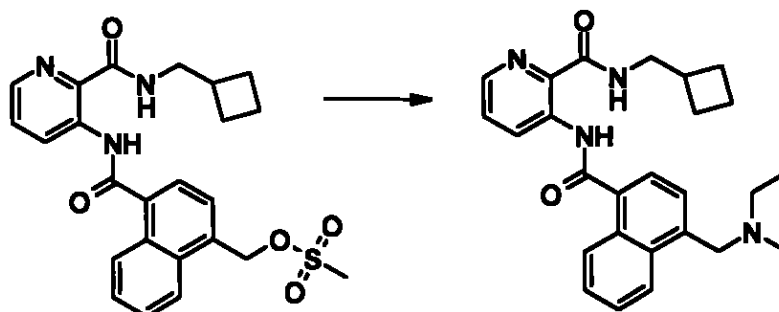


10

Si siguiendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando pirazol (0.72 g, 10.5 mmol), se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (33 mg, 32 %); RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.67 - 1.81 (m, 2 H), 1.84 - 1.98 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42 (dd, $J=7.22, 6.25$ Hz, 2 H), 5.85 (s, 2 H), 6.30 (s, 1 H), 7.22 - 7.28 (m, 1 H), 7.33 (s, 1 H), 7.52 (dd, $J=8.59, 4.49$ Hz, 1 H), 7.56 - 7.61 (m, 2 H), 7.61 - 7.65 (m, 1 H), 7.85 (d, $J=7.42$ Hz, 1 H), 7.98 - 8.06 (m, 1 H), 8.28 (dd, $J=4.49, 1.56$ Hz, 1 H), 8.44 (t, $J=5.76$ Hz, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 9.39 (dd, $J=8.59, 1.37$ Hz, 1 H), 12.90 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 440.0; Anal. Calc. para $C_{28}H_{25}N_5O_2 + 0.70$ TFA + 0.10 H_2O + 0.80 MeCN: C, 62.88 ; H, 5.15 ; N, 14.66 . Encontrado: C, 62.89; H, 4.86 ; N, 14.66 .

25

30

Ejemplo 182***N*-(ciclobutylmetil)-3-[(4-[[etil(metil)amino]metil]-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida**

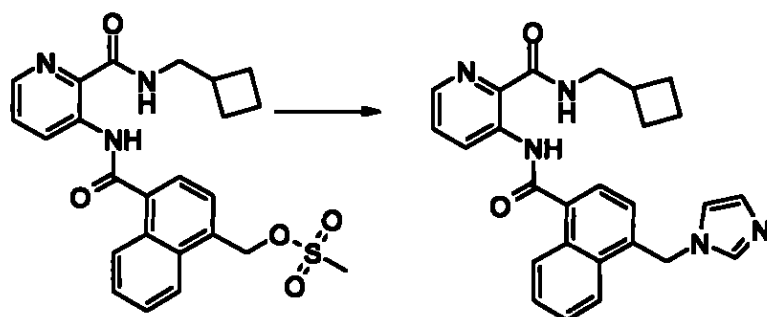
5

Seguendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando etilmetilamina (0.55 g, 9.30 mmol) se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (95 mg, 96 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.43 (t, J=7.23 Hz, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 - 1.99 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.65 (m, 1 H), 2.75 (s, 3 H), 2.96 - 3.10 (m, 1 H), 3.42 (dd, J=7.03, 6.25 Hz, 3 H), 4.65 - 4.92 (m, 2 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.61 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (dd, J=49.79, 7.42 Hz, 2 H), 8.16 (d, J=8.20 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.56 Hz, 1 H), 8.47 (t, J=5.76 Hz, 1 H), 8.55 (dd, J=8.40, 1.17 Hz, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 12.98 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H) $^+$ 431.3; Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 + 1.90 \text{ TFA} + 1.00 \text{ H}_2\text{O} + 0.60 \text{ MeCN}$: C, 53.97; H, 5.22; N, 9.34. Encontrado: C, 53.93; H, 5.19; N, 9.40.

15

Ejemplo 183***N*-(ciclobutylmetil)-3-[(4-(1*H*-imidazol-1-ilmetil)-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida**

20



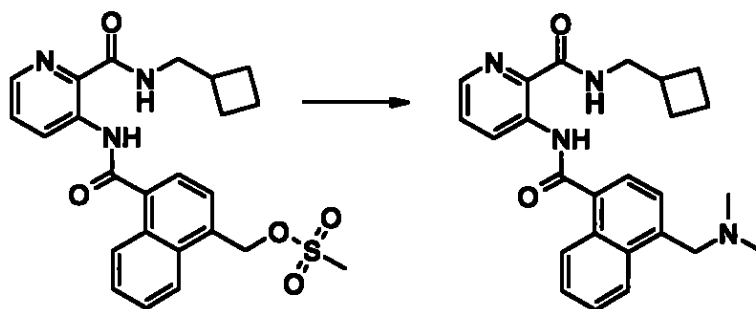
Seguendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando imidazol (0.33 g, 4.84 mmol) se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (50 mg, 18 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.68 - 1.81

25

(m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.04 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.37 - 3.45 (m, 2 H), 5.83 (s, 2 H), 7.04 (s, 1 H), 7.36 (s, 1 H), 7.46 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 7.54 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.60 - 7.69 (m, 2 H), 7.82 - 7.92 (m, 2 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.47 (t, J=5.96 Hz, 1 H), 8.55 - 8.62 (m, 1 H), 8.98 (s, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.37 Hz, 1 H), 13.00 (s, 1 H), MS (ESI) (M+H)⁺ 440.0; Anal. Calc. para C₂₆H₂₅N₅O₂ + 1.20 TFA + 0.10 H₂O: C, 59.00; H, 4.60; N, 12.11. Encontrado: C, 59.05; H, 4.72; N, 12.04.

Ejemplo 184

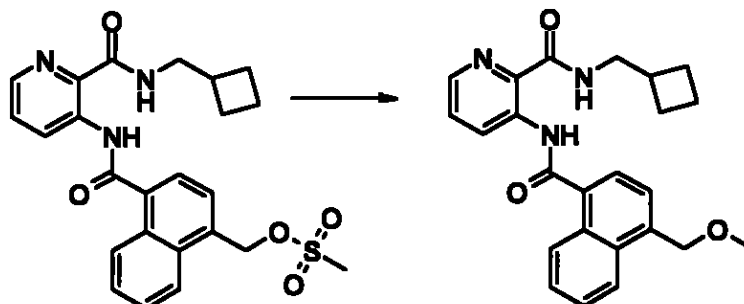
N-(ciclobutilmetil)-3-({4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil}amino)piridin-2-carboxamida



Seguendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando clorhidrato de dimetilamina (0.20 g, 2.45 mmol) se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (30 mg, 44 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.69 - 1.80 (m, 2 H), 1.85 - 1.98 (m, 2 H), 2.05 - 2.16 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 2.84 (s, 6 H), 3.38 - 3.45 (m, 2 H), 4.73 - 4.79 (m, 2 H), 7.55 (dd, J=8.49, 4.59 Hz, 1 H), 7.63 - 7.74 (m, 2 H), 7.85 (dd, J=60.44, 7.32 Hz, 2 H), 8.17 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.31 (dd, J=4.49, 1.37 Hz, 1 H), 8.46 (t, J=5.66 Hz, 1 H), 8.56 (dd, J=8.40, 1.17 Hz, 1 H), 9.38 (dd, J=8.59, 1.56 Hz, 1 H), 12.99 (s, 1 H), MS (ESI) (M+H)⁺ 417.3; Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₄O₂ + 1.30 TFA + 0.70 H₂O: C, 57.42; H, 5.36; N, 9.70. Encontrado: C, 57.50; H, 5.31; N, 9.65.

25

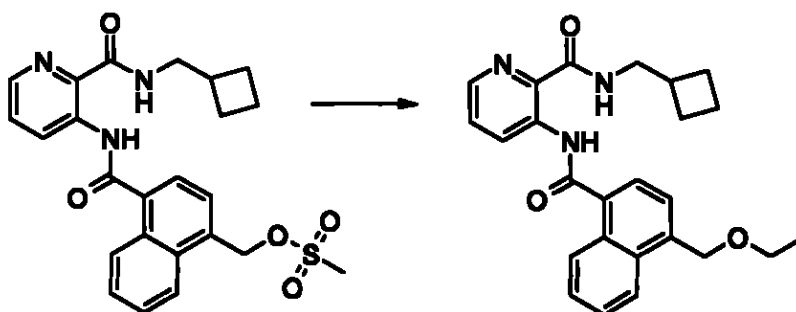
30

Ejemplo 185***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftol]amino]piridin-2-carboxamida**

5

Siguiendo el procedimiento para el ejemplo 179, usando NaOMe al 20% en MeOH (15 mL) se produjo la sal de TFA del compuesto del título como polvo blanco (30 mg, 44 %); RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- D) δ 1.68 - 1.81 (m, 2 H), 1.83 - 1.99 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.52 - 2.64 (m, 1 H), 3.42 (t, $J=6.05$ Hz, 2 H), 3.47 (s, 3 H), 4.92 - 4.99 (m, 2 H), 7.52 (dd, $J=3.12, 1.37$ Hz, 1 H), 7.59 (dd, $J=6.64, 2.73$ Hz, 3 H), 7.87 (d, $J=7.23$ Hz, 1 H), 8.14 (dd, $J=6.64, 2.93$ Hz, 1 H), 8.28 (s, 1 H), 8.43 (s, 1 H), 8.56 (dd, $J=6.64, 2.93$ Hz, 1 H), 9.40 (d, $J=8.20$ Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 404.0; Anal. Calc. para $\text{C}_{24}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_3 + 0.10 \text{ H}_2\text{O}$: C, 71.13; H, 6.27; N, 10.37. Encontrado: C, 71.07; H, 6.53; N, 9.91.

15

Ejemplo 186***N*-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(etoximetil)-1-naftol]amino]piridin-2-carboxamida**

20

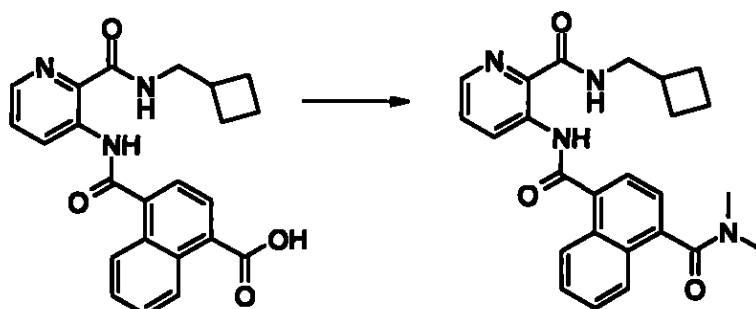
Suspensión de NaH al 60% en aceite (0.20 g, 5.00 mmol) se agregó lentamente a EtOH (20 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. La solución fue enfriada hasta 0°C y se agregó una solución de metanosulfonato de (4-[(2-

25

{{{(ciclobutilmetil)amino]carbonil}piridin-3-il)amino]carbonil}-1-naftil)metilo (60 mg, 0.12 mmol) en EtOH (2mL). La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente, se calentó hasta 70°C y se agitó por 3 hrs. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como sólido blanco (40 mg, 58 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.29 (t, J=6.93 Hz, 3 H), 1.67 - 1.82 (m, 2 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.03 - 2.16 (m, 2 H), 2.53 - 2.64 (m, 1 H), 3.37 - 3.48 (m, J=3.51 Hz, 2 H), 3.64 (q, J=7.03 Hz, 2 H), 5.00 (s, 2 H), 7.48 - 7.55 (m, 1 H), 7.55 - 7.64 (m, 3 H), 7.87 (d, J=6.83 Hz, 1 H), 8.15 (dd, J=6.44, 3.12 Hz, 1 H), 8.27 (s, 1 H), 8.45 (s, 1 H), 8.56 (dd, J=6.35, 2.83 Hz, 1 H), 9.42 (d, J=6.64 Hz, 1 H), 12.87 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 418.0; Anal. Calc. para C₂₅H₂₇N₃O₃: C, 71.92; H, 6.52; N, 10.06. Encontrado: C, 71.94; H, 6.18; N, 9.64.

Ejemplo 187

***N*-(2-{{{(ciclobutilmetil)amino]carbonil}piridin-3-il)-*N,N*-dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida**

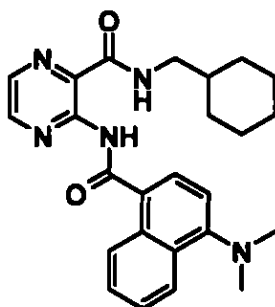


Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 30 (correct?), usando ácido 4-((2-(((ciclobutilmetil)amino]carbonil}piridin-3-il)amino]carbonil)-1-naftóico (50 mg, 0.12 mmol), clorhidrato de dimetilamina (100 mg, 1.23 mmol) y Et₃N (0.20 mL, 1.23 mmol) y purificando mediante HPLC preparativa de fase reversa se produjo la sal de TFA del compuesto del título como un polvo blanco (25 mg, 37 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.69 - 1.81 (m, 2 H), 1.84 - 1.97 (m, 2 H), 2.05 - 2.21 (m, 2 H), 2.54 - 2.64 (m, 1 H), 2.84 (s, 3 H), 3.29 (s, 3 H), 3.40 - 3.45 (m, 2 H), 7.50 (d, J=7.22 Hz, 1 H), 7.53 (dd, J=8.59, 4.49 Hz, 1 H), 7.56 - 7.64 (m, 2 H), 7.80 - 7.85 (m, 1 H), 7.92 (d, J=7.42 Hz, 1 H), 8.29 (dd, J=4.49, 1.17 Hz, 1 H), 8.45 (t, J=5.57 Hz, 1 H), 8.57 (dd, J=7.81, 1.56 Hz, 1 H), 9.40 (dd, J=8.49, 1.46 Hz, 1 H), 12.94 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 431.0; Anal. Calc.

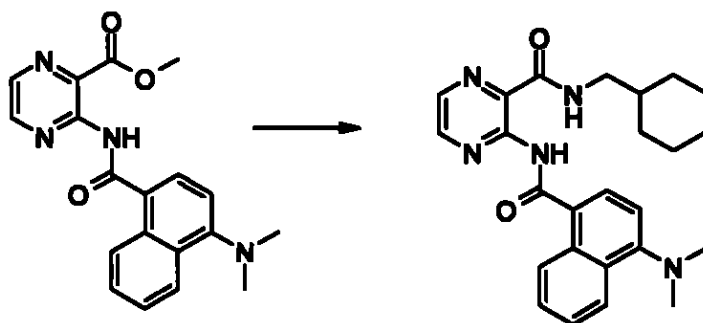
para $C_{25}H_{28}N_4O_3 + 0.30 H_2O$: C, 68.88; H, 6.15; N, 12.85. Encontrado: C, 68.89; H, 5.99; N, 12.75.

Ejemplo 188

5 ***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxamida**



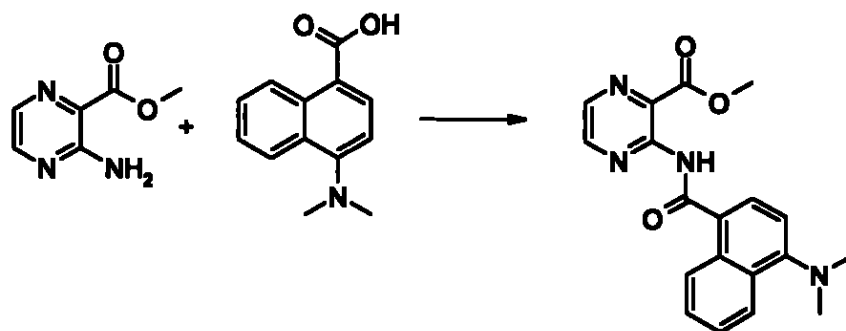
10 **Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxamida**



Metil 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxilato (100 mg, 0.28 mmol) y ciclohexilmetilamina (0.18 mL, 1.42 mmol) en EtOH (25 mL) se calentaron hasta 90°C por 2 días. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado mediante HPLC de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido amarillo (105 mg, 67 %); RMN 1H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 0.83 - 0.89 (m, $J=7.03$ Hz, 1 H), 0.92 - 1.06 (m, 2 H), 1.12 - 1.32 (m, 3 H), 1.52 - 1.64 (m, 1 H), 1.64 - 1.82 (m, 4 H), 3.07 (s, 6 H), 3.27 (t, $J=6.64$ Hz, 2 H), 7.21 (d, $J=8.01$ Hz, 1 H), 7.54 - 7.62 (m, 2 H), 7.94 (d, $J=7.81$ Hz, 1 H), 8.22 - 8.32 (m, 3 H), 8.68 - 8.75 (m, 2 H), 12.71 (s, 1 H); MS (ESI) $(M+H)^+$ 432.0; Anal. Calc. para $C_{25}H_{28}N_5O_2 + 0.60 TFA + 0.10 H_2O$: C, 62.72; H, 5.99; N, 13.96. Encontrado: C, 62.91; H, 6.06; N, 13.06.

25 **Paso B. Metil 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftol]amino]pirazin-2-carboxilato**

310

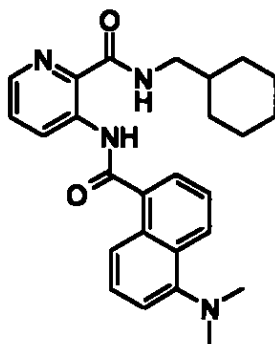


Se agregó cloruro de oxalilo (1.70 mL, 19.5 mmol) a una solución de ácido 4-(dimetilamino)-1-naftóico (2.63 g, 12.2 mmol) en DCE (125 mL) a 0°C. La
 5 mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente, se calentó hasta 85°C y se agitó por 10 min. La mezcla de reacción fue evaporada hasta sequedad y el residuo rojo fue suspendido en DCE (30 mL). La suspensión resultante se agregó por gotas mediante una jeringa de bomba durante 7 hrs. a una solución de metil 3-aminopirazin-2-carboxilato (1.25 g,
 10 8.16 mmol) y piridina (4.75 mL, 58.7 mmol) en DCE (125 mL) a 80°C. La mezcla de reacción se agitó por 10 hrs a 80°C, se enfrió hasta temperatura ambiente y se lavó con solución de HCl 0.1M. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante MPLC para dar el compuesto del título como sólido blanco (1.24 g, 43 %)

15

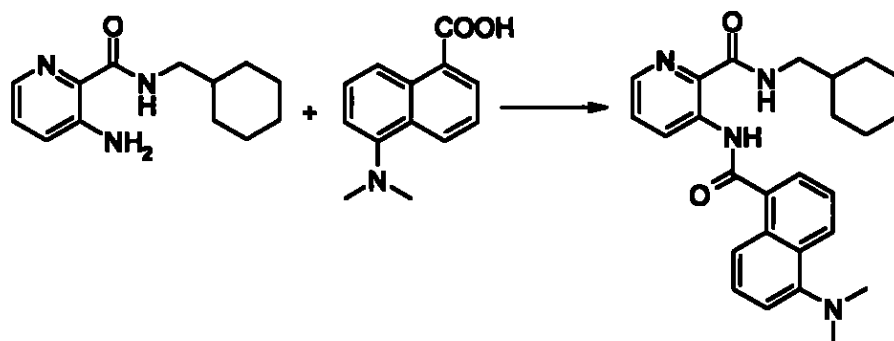
Ejemplo 189

***N*-(ciclohexilmetil)-3-([5-(dimetilamino)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida**



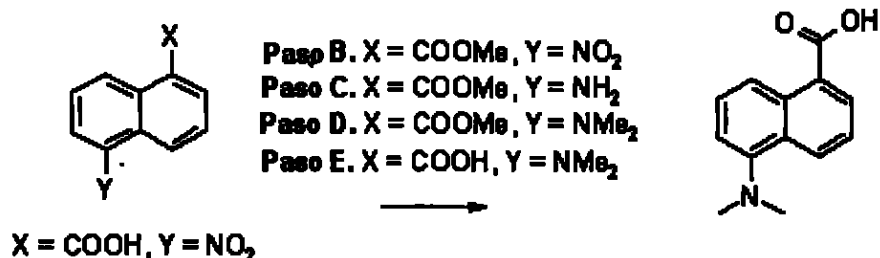
20

Paso A. *N*-(ciclohexilmetil)-3-([5-(dimetilamino)-1-naftol]amino)piridin-2-carboxamida



Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 188, usando 3-amino-*N*-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida (279 mg, 1.19 mmol) y ácido
 5-(dimetilamino)-1-naftóico (387 mg, 1.79 mmol) y purificando el producto
 mediante HPLC preparativa de fase reversa se produjo la sal de TFA del
 compuesto del título como sólido amarillo (30 mg, 4 %); RMN ^1H (400 MHz,
 CLOROFORMO- D) δ 0.82 - 0.89 (m, 1 H), 0.92 - 1.05 (m, 2 H), 1.12 - 1.31
 (m, 3 H), 1.52 - 1.62 (m, 1 H), 1.63 - 1.83 (m, 4 H), 3.21 - 3.25 (m, 2 H), 3.25
 - 3.30 (m, 6 H), 7.47 - 7.51 (m, 1 H), 7.53 (dd, $J=8.59$, 4.49 Hz, 1 H), 7.55 -
 7.61 (m, 1 H), 7.73 (dd, $J=8.59$, 7.23 Hz, 1 H), 7.98 (d, $J=7.03$ Hz, 1 H), 8.30
 (dd, $J=4.49$, 1.37 Hz, 1 H), 8.45 - 8.58 (m, 3 H), 9.37 (dd, $J=8.59$, 1.37 Hz, 1
 H), 12.96 (s, 1 H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 431.0; Anal. Calc. para $\text{C}_{28}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2$ +
 0.30 TFA: C, 68.74; H, 6.57; N, 12.05. Encontrado: C, 69.20; H, 6.01; N,
 10.06.

Paso B-C-D-E. Ácido 5-(dimetilamino)-1-naftóico



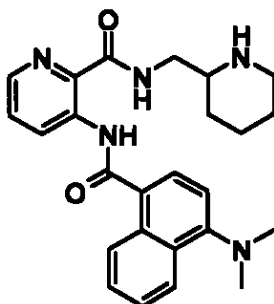
20

Una solución 3 M de diazometano en Et₂O (25 mL) se agregó a una solución
 de ácido 5-nitro-1-naftóico (2.40 g, 11.0 mmol) en THF (150 mL) a 0°C. La
 mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó
 durante la noche. El solvente fue concentrado y el producto fue recuperado
 en EtOAc (150 mL). La solución resultante se agitó durante la noche con
 10% de Pd/C en un aparato Parr bajo 50 PSI de hidrógeno. La mezcla fue

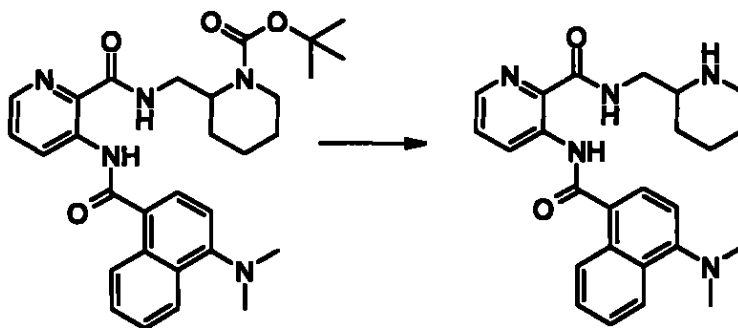
filtrada en un tapón de celita y el solvente fue concentrado. El residuo, K_2CO_3 (7.64 g, 55.2 mmol) y MeI (4.69 g, 33.1 mmol) en THF se calentaron hasta 72°C por 3 días. El solvente fue concentrado. El producto fue recuperado en EtOAc, lavado con solución saturada de $NaHCO_3$, agua, salmuera y se secó sobre Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue concentrado y el producto fue purificado sobre gel de sílice mediante MPLC usando EtOAc en heptano 10 a 20% para dar un aceite incoloro. El aceite se mezcló con NaOH 2 M (100 mL). La mezcla se calentó hasta 95°C y se agitó durante la noche. La mezcla de reacción fue enfriada hasta 0°C y se acidificó con HCl concentrado (18 mL). El producto se extrajo con Et_2O , EtOAc y DCM. Las fases orgánicas fueron combinadas y secadas con Na_2SO_4 anhidro. El solvente fue concentrado para dar el compuesto del título puro como sólido amarillo. Rendimiento: 1.36 g (56%).

15 Ejemplo 190

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida

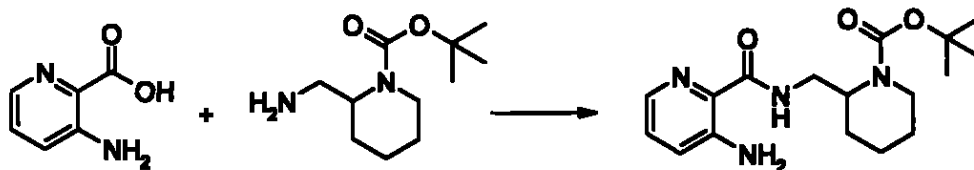


20 **Paso A. 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida**



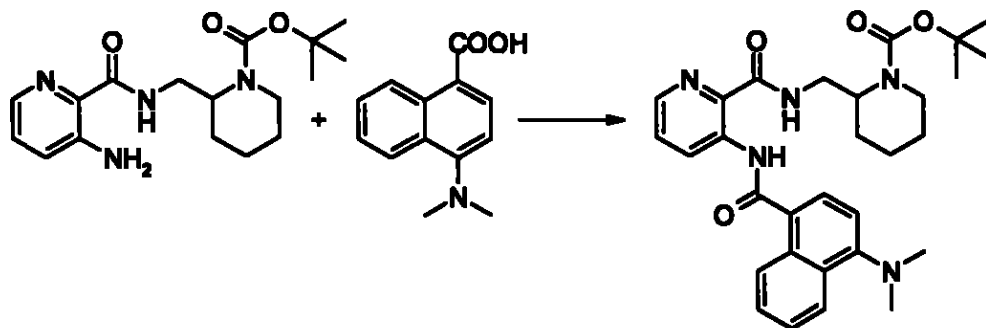
La sal de TFA del *ter*-butil 2-({[(3-{[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}metil)piperidin-1-carboxilato (56 mg, 0.086 mmol) se agregó a TFA (5 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 3 hrs. El solvente fue concentrado y el producto fue
 5 purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (30 mg, 64 %); RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-D) δ 1.40 (t, J=13.08 Hz, 1 H), 1.48 - 1.74 (m, 3 H), 1.74 - 1.89 (m, 2 H), 2.65 - 2.80 (m, 1 H), 3.16 (s, 6 H), 3.28 (d, J=12.89 Hz, 1 H), 3.42 - 3.63 (m, 2 H), 7.36 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 7.47 (dd, J=8.59,
 10 4.49 Hz, 1 H), 7.57 - 7.67 (m, 2 H), 7.85 (d, J=7.81 Hz, 1 H), 8.21 (d, J=3.71 Hz, 1 H), 8.25 - 8.32 (m, 1 H), 8.53 - 8.61 (m, 1 H), 8.93 (t, J=6.15 Hz, 1 H), 9.27 (dd, J=8.59, 0.98 Hz, 2 H), 12.46 (s, 1 H); MS (ESI) (M+H)⁺ 432.2; Anal. Calc. para C₂₅H₂₈N₅O₂ + 2.50 TFA + 0.20 H₂O: C, 50.03; H, 4.46; N, 9.72. Encontrado: C, 50.00; H, 4.47; N, 9.78.

15 **Paso B. *ter*-butil 2-({[(3-aminopiridin-2-il)carbonil]amino}metil)piperidine-1-carboxilato**



20 Siguiendo el procedimiento para el Paso B en el Ejemplo 30, usando *ter*-butil 2-(aminometil)piperidin-1-carboxilato (0.49 g, 2.30 mmol) y purificando sobre gel de sílice mediante cromatografía instantánea, se produjo el compuesto del título como aceite incoloro (477 mg, 92 %).

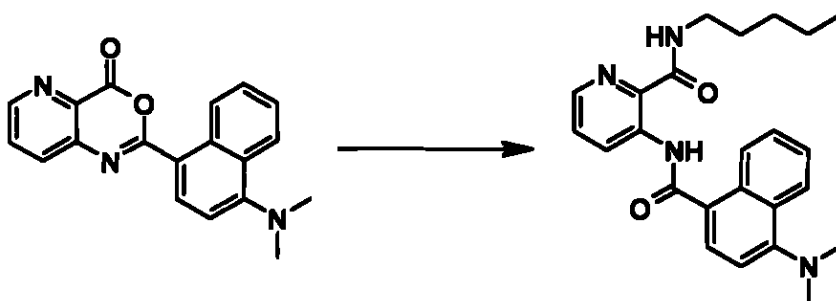
25 **Paso C. *ter*-butil 2-({[(3-{[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino}piridin-2-il)carbonil]amino}metil)piperidine-1-carboxilato**



Se agregó cloruro de oxalilo (0.10 mL, 1.24 mmol) a una solución de ácido 4-(dimetilamino)-1-naftóico (0.17 g, 0.82 mmol) en DCM (40 mL) a 0°C. La mezcla de reacción se dejó tibia hasta temperatura ambiente y se agitó por 1 hr. El solvente fue concentrado. El producto fue purificado mediante HPLC preparativa de fase reversa para dar la sal de TFA del compuesto del título como un sólido blanco (56 mg, 10 %).

10 Ejemplo 191

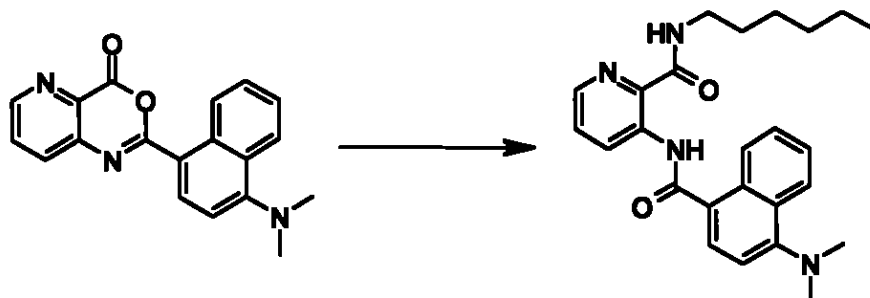
3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-pentilopiridin-2-carboxamida



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.47 mmol) y amilamina (0.27 mL, 2.36 mmol) se produjo el compuesto del título (26 mg, 14 %). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.89 (t, J = 6.93Hz, 3H), 1.26-1.41 (m, 4H), 1.53-1.68 (m, 2H), 2.95 (s, 6H), 3.38 (q, J = 6.96Hz, 2H), 7.08 (d, J = 7.42Hz, 1H), 7.43-7.59 (m, 3H), 7.87 (d, J = 7.81Hz, 1H), 8.18-8.32 (m, 2H), 8.45 (t, J = 4.78Hz, 1H), 8.57-8.65 (m, 1H), 9.38 (dd, J = 8.59, 1.17Hz, 1H), 12.78 (s, 1H); Encontrado: C, 69.01; H, 6.87; N, 13.05. C₂₄H₂₈N₄O₂ x 0.3HCl x 0.1H₂O tiene C, 69.09; H, 6.88; N, 13.43%; MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0

Ejemplo 192

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftil]amino]-N-hexilpiridin-2-carboxamida



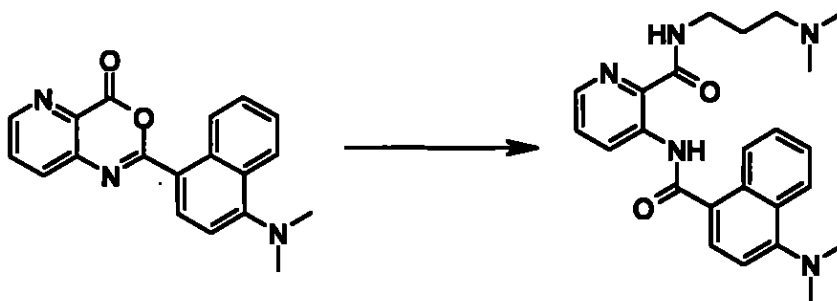
3

Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.57 mmol) y hexilamina (0.38 mL, 2.85 mmol) se produjo el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 0.81 (t, J = 7.42Hz, 6H), 1.21-1.33 (m, 4H), 1.38-1.50 (m, 1H), 2.85 (s, 6H), 3.17-3.24 (m, 2H), 7.05 (d, J = 7.81Hz, 1H), 7.40-7.52 (m, 3H), 7.76 (d, J = 7.81Hz, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.24 (dd, J = 4.49, 1.37Hz, 1H), 8.37-8.45 (m, 1H), 8.89 (t, J = 5.27Hz, 1H), 9.17 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H), 12.77 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0

15

Ejemplo 193

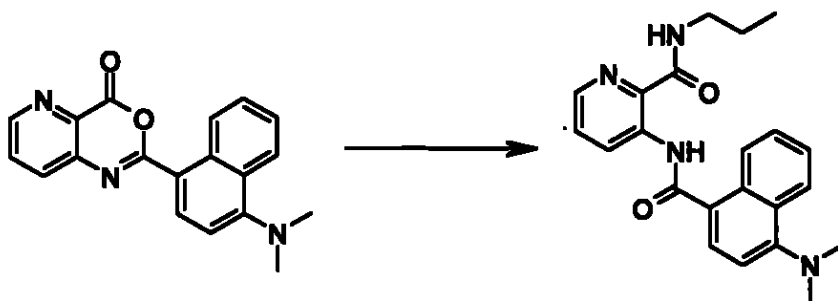
3-[[4-(dimetilamino)-1-naftil]amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]piridin-2-carboxamida



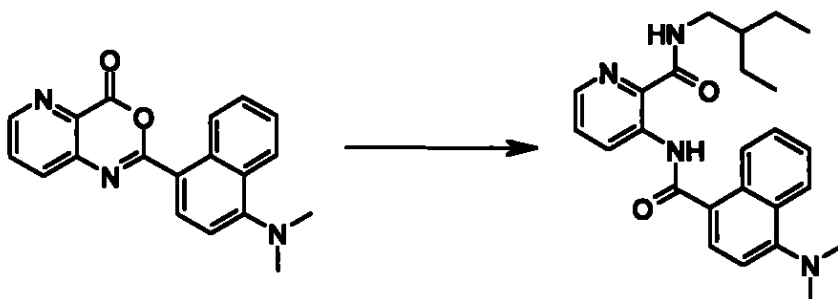
20

Seguendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.57 mmol) y N,N-dimetilpropan-1,3-diamina (0.36 mL; 2.85 mmol) se produjo el compuesto del título. MS (ESI) (M+H)⁺ 419.0

25

Ejemplo 194**3-[[4-(dimetilamino)-1-naftil]amino]-N-propilpiridin-2-carboxamida**

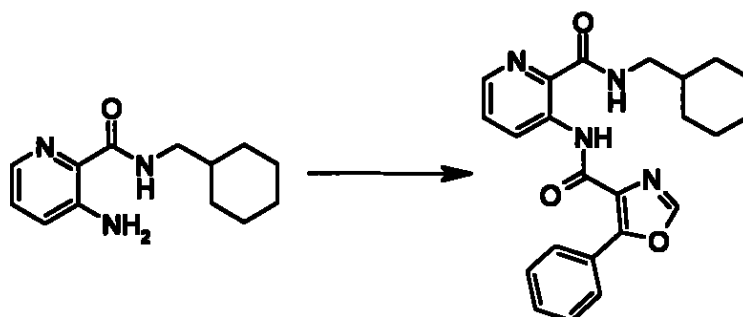
5 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.57 mmol) y propilamina (0.93 mL; 11.40 mmol) se produjo el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CD_3OD) δ ppm 0.85 (t, $J = 7.42\text{Hz}$, 3H), 1.52 (sexteto, 2H), 2.92 (s, 6H), 3.17-3.25 (m, 2H), 7.16 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 1H), 7.45-7.53 (m, 3H),
 10 7.79 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.20 (m, 1H), 8.25 (dd, $J = 4.49, 1.56\text{Hz}$, 1H), 8.39-8.45 (m, 1H), 9.17 (dd, $J = 8.59, 1.56\text{Hz}$, 1H); MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 377.0

Ejemplo 195**3-[[4-(dimetilamino)-1-naftil]amino]-N-(2-etilbutil)piridin-2-carboxamida**

15

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.57 mmol) y (2-etilbutil)amina (0.37 mL; 2.85 mmol) se produjo el compuesto del título. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ ppm 0.72-1.00 (m, 3 H), 1.14-1.49 (m, 6H), 1.49-1.73 (m, 2H), 2.96 (s, 6H), 3.39 (q, $J = 6.51\text{Hz}$, 2H), 6.97-7.21 (m, 1H), 7.38-7.68 (m, 3H), 7.87 (d, $J = 6.44\text{Hz}$, 1H), 8.14-8.37 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 7.62\text{Hz}$, 1H), 9.38 (d, $J = 8.01\text{Hz}$, 1H), 12.79 (s, 1H); Encontrado: C, 68.43; H, 6.93; N, 12.18. $\text{C}_{25}\text{H}_{30}\text{N}_4\text{O}_2 \times 0.6\text{HCl}$ has C, 68.18; H, 7.00; N, 12.72%;
 20 MS (ESI) ($\text{M}+\text{H}$) $^+$ 419.0

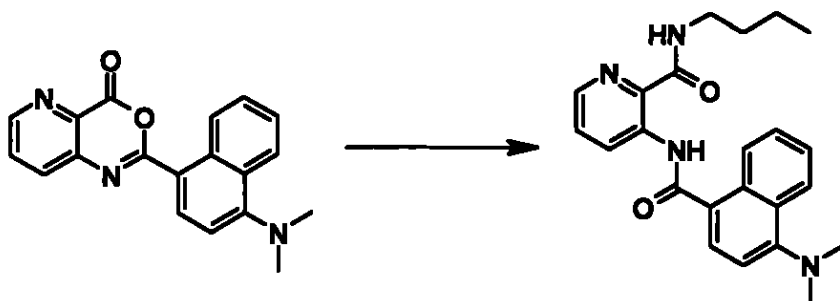
25

Ejemplo 196***N*-(ciclohexilmetil)-3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino}piridin-2-carboxamida**

3

A una solución patrón de 3-amino-*N*-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida en dimetilformamida (1.02 mmol) se le agregó dimetilformamida (3 mL), diisopropil etil amina (0.81 mL; 4.65 mmol) seguida por cloruro de 5-fenil-1,3-oxazol-4-carbonilo (193 mg; 0.93 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana, luego se calentó hasta 100°C y se agitó por 3 días. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, se filtró y concentró a presión reducida para dar el material crudo. El material crudo fue suspendido en acetonitrilo y se filtró para dar el compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93-1.10 (m, 2H), 1.09-1.36 (m, 3H), 1.46-1.91 (m, 6H), 3.35 (t, *J* = 6.54Hz, 2H), 7.38-7.55 (m, 4H), 8.01 (s, 1H), 8.18-8.30 (m, 3H), 8.53 (t, *J* = 5.37Hz, 1H), 9.30 (dd, *J* = 8.59, 1.37Hz, 1H), 13.50 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 405.0

20

Ejemplo 197***N*-butil-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftol]amino}piridin-2-carboxamida**

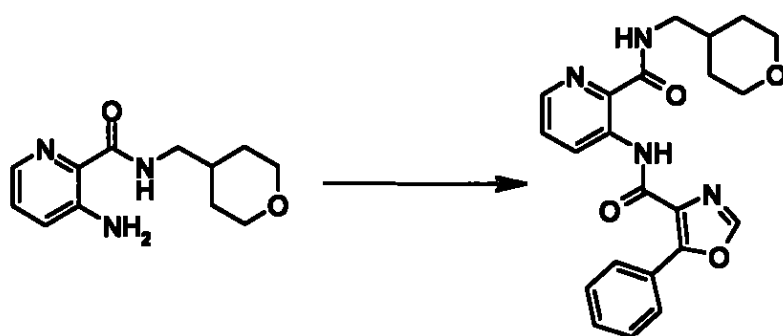
25

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4*H*-pirido[3,2-*d*][1,3]oxazin-4-ona (0.47 mmol) y *N*-butilamina (0.23 mL; 2.33 mmol) se produjo el compuesto del título (16%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 0.93 (t, *J* = 7.32 Hz, 3H), 1.40 (sexteto, *J* = 7.61 Hz, 2H), 1.59 (quinteto, *J* = 7.37 Hz, 2H), 3.02 (s, 6H), 3.39 (q, *J* = 7.03 Hz, 2H), 7.10-7.24 (br. s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.59, 4.49 Hz, 1H), 7.56 (dd, *J* = 6.44, 3.12 Hz, 2H), 7.87 (d, *J* = 7.81 Hz, 1H), 8.24 (dd, *J* = 4.49, 1.56 Hz, 1H), 8.31-8.43 (br. s, 1H), 8.46 (t, *J* = 5.37 Hz, 1H), 8.56-8.65 (m, 1H), 9.37 (dd, *J* = 8.59, 1.37 Hz, 1H), 12.82 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 391.0

10

Ejemplo 198

3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino}-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida



15

A una solución a temperatura ambiente de 3-amino-*N*-(tetrahidro-2*H*-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida (200 mg; 0.85 mmol) en dimetilformamida (2.6 mL) se le agregó diisopropil etil amina (0.67 mL; 3.86 mmol) seguida por cloruro 5-fenil-1,3-oxazol-4-carbonilo (160 mg; 0.77 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante el fin de semana, entonces se calentó hasta 100°C y se agitó por 3 días. La mezcla de reacción fue concentrada bajo presión reducida. El residuo fue recuperado en acetato de etilo y se lavó con agua. La capa orgánica fue secada sobre sulfato de sodio anhidro, filtrada y concentrada bajo presión reducida para dar el material crudo. El material crudo fue suspendido en acetonitrilo y se filtró para dar el compuesto del título (24%). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ ppm 1.41 (dq, *J* = 12.10, 4.49 Hz, 2H), 1.70 (d, *J* = 12.89, 2H), 1.85-1.99 (m, 1H), 3.34-3.46 (m, 4H), 3.99 (dd, *J* = 11.42, 4.20 Hz, 2H), 7.41-7.53 (m, 4H), 8.02 (s, 1H), 8.20-8.27 (m, 3H), 8.57 (t, *J* = 5.96 Hz, 1H), 9.31 (dd, *J* = 8.69, 1.27 Hz, 1H), 13.42 (s, 1H); MS (ESI) (M+H)⁺ 407.0

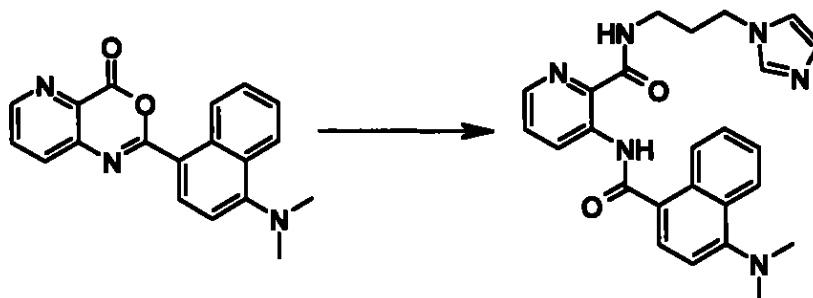
20

25

30

Ejemplo 199

3-[[4-(dimetilamino)-1-naftil]amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridin-2-carboxamida



5

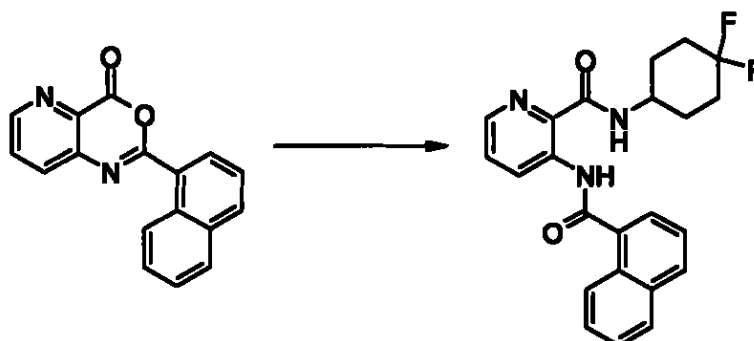
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-[4-(dimetilamino)-1-naftil]-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (0.58 mmol) y 1-(3-aminopropil)imidazol (0.35 mL; 2.91 mmol) se produjo el compuesto del título (15%). RMN ¹H (400 MHz, CD₃OD) δ ppm 2.10 (quinteto, J = 6.83Hz, 2H), 3.34 (t, J = 6.44Hz, 2H), 3.44 (s, 6H), 4.21 (t, J = 7.13Hz, 2H), 7.43 (t, J = 1.66Hz, 1H), 7.53-7.61 (m, 2H), 7.71 (dt, J = 7.71, 1.17Hz, 1H), 7.80 (dt, J = 7.03, 1.36Hz, 1H), 7.99 (q, J = 7.88Hz, 2H), 8.28 (d, J = 8.59Hz, 1H), 8.33 (dd, J = 4.49, 1.37Hz, 1H), 8.49 (d, J = 8.40Hz, 1H), 8.86 (t, J = 1.27Hz, 1H), 9.18 (dd, J = 8.59, 1.37Hz, 1H); Encontrado: C, 50.62; H, 5.16; N, 13.84. C₂₅H₂₈N₆O₂ x 4.1HCl x 0.1H₂O has C, 50.57; H, 5.14; N, 14.15%; MS (ESI) (M+H)⁺ 443.0.

15

Ejemplo 200

N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-naftolilamino)piridin-2-carboxamida
(nombre IUPAC)

20



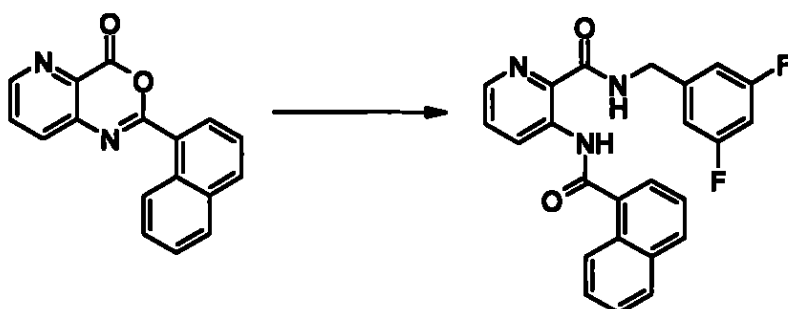
25

Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (274 mg, 1.00 mmol), y 4,4-

difluorociclohexanamina (405 mg, 3.00 mmol) se produjo el compuesto del título (109 mg, 27 %) después de purificación mediante cromatografía instantánea de columna (heptano/EtOAc 2:1). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 1.64-1.74 (m, 2H), 1.79-1.85 (m, 2H), 2.00-2.14 (m, 2H), 3.93-4.02 (m, 1H),
 5 7.50-7.58 (m, 4H), 7.86-7.90 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 8.26 (dd, $J=4.4$, 1.2 Hz, 1H), 8.40 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 8.51 (d, $J=8.3$ Hz, 1H), 9.39 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 12.70 (br s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 410.1

Ejemplo 201

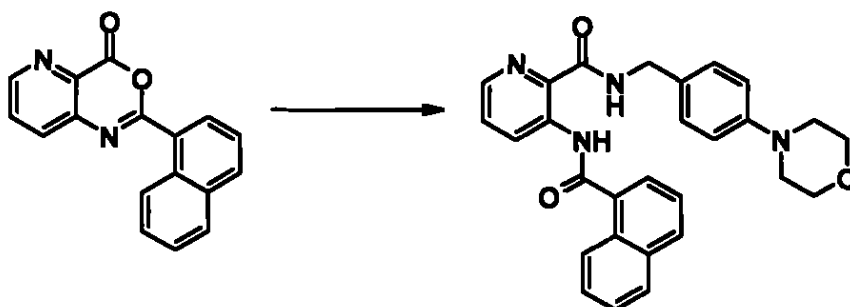
10 ***N*-(3,5-difluorobencil)-3-(1-naftollamino)piridin-2-carboxamida** (Nombre IUPAC)



15 Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.50 mmol), y 3,5-difluorobencilamina (215 mg, 1.50 mmol) se produjo el compuesto del título (16 mg, 8 %) después de purificación mediante cromatografía instantánea de columna (heptano/EtOAc 5:2). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 4.56 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 6.66-6.72 (m, 1H), 6.80-6.85 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 7.86-7.90
 20 (m, 2H), 7.97 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 8.27 (d, $J=4.4$ Hz, 1H), 8.52 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 8.83 (br s, 1H), 9.42 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 12.62 (br s, 1H); MS (ESI) $(\text{M}-\text{H})^-$ 416.0

Ejemplo 202

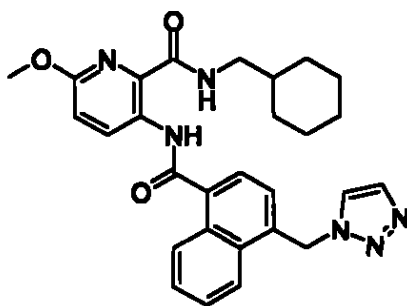
25 ***N*-(4-morfolin-4-ilbencil)-3-(1-naftollamino)piridin-2-carboxamida** (Nombre IUPAC)



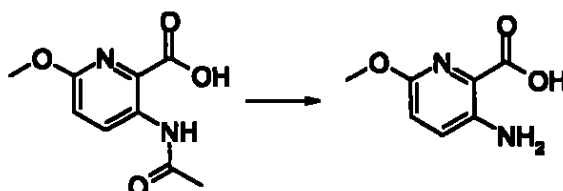
Siguiendo el procedimiento para el Paso A en el Ejemplo 1, usando 2-(1-
 5 naftalenil)-4H-pirido[3,2-d][1,3]oxazin-4-ona (137 mg, 0.50 mmol), y 1-(4-
 morfolin-4-ilfenil)metanamina (288 mg, 1.50 mmol) se produjo el compuesto
 del título (44 mg, 19 %) después de purificación mediante cromatografía
 instantánea de columna (heptano/EtOAc 1:1 y CH₂Cl₂:Et₂O 20:1). RMN ¹H
 (400 MHz, CDCl₃) δ 3.10-3.13 (m, 4H), 3.81-3.84 (m, 4), 4.49 (d, J=5.8 Hz,
 10 2H), 6.84-6.88 (m, 2H), 7.21-7.24 (m, 2H), 7.48-7.58 (m, 4H), 7.87-7.92 (m,
 2H), 7.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.27 (dd, J=4.4, 1.2 Hz, 1H), 8.53 (d, J=8.3 Hz,
 1H), 8.65 (br s, 1H), 9.39 (dd, J=8.5, 1.0 Hz, 1H), 12.80 (br s, 1H); MS (ESI)
 (M+H)⁺ 467.2

15 Ejemplo 203

Ciclohexilmetil-amina del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (nombre IUPAC)



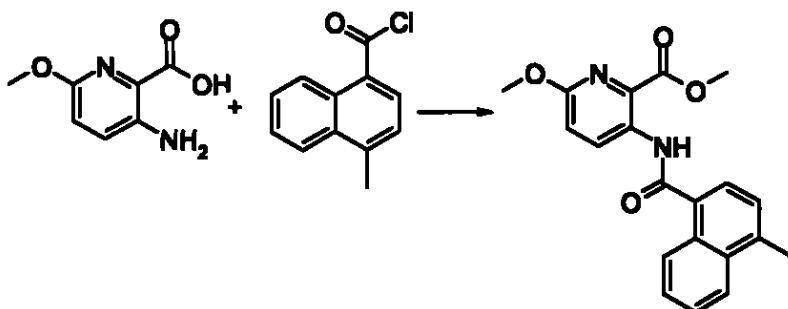
20 Paso A. Ácido 3-amino-6-metoxi-piridin-2-carboxílico



Se ebulló ácido 3-acetilamino-6-metoxi-piridin-2-carboxílico [Besly; Goldberg; JCSOA9; J. Chem. Soc.; 2448, 2455] (7.96 g, 37.88 mmol) por 80 min con $\text{NaOH}_{(\text{ac, sat})}$ 2.5N (80 ml). La solución se ajustó a pH 4 con $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 4N a 0 °C. El precipitado formado fue recolectado, lavado con agua fría y secado al aire para dar 5.65 g (89%) de ácido 3-amino-6-metoxi-piridin-2-carboxílico. MS (ESI) (M+H)⁺ 169.14.

Paso B. Metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-metilo-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico

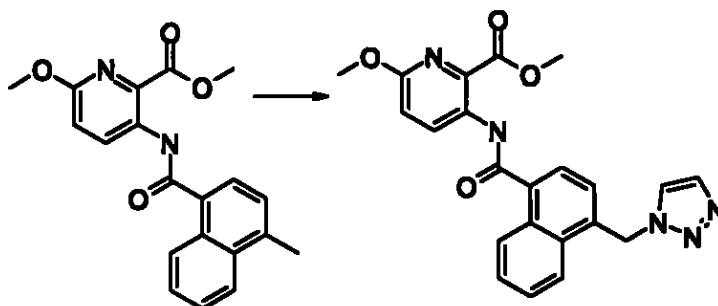
10



A una solución de ácido 3-amino-6-metoxi-piridin-2-carboxílico (1.78 g, 10.6 mmol) del Paso A en DMF anhidro (30 ml) se le agregó DIPEA (11.07 ml, 63.6 mmol) y cloruro de 4-metil-1-naftalencarbonilo (2.65 g, 12.95 mmol) bajo nitrógeno. Después de agitación por 1 h a t.a., y por 1 h a 50 °C, se agregó K_2CO_3 (2.2 g, 15.9 mmol) en la mezcla de reacción seguida por la adición de MeI (3.3 ml, 53 mmol) en porciones a t.a. Después de agitar durante la noche, la mezcla de reacción fue condensada, y el residuo fue suspendido en agua, y los cristales fueron filtrados, lavados con agua, etanol y secados al aire. El producto crudo (2.7 g) fue suspendido en acetato de etilo/metanol, y los cristales fueron filtrados, lavados con metanol, éter y secados al aire para dar 2 g (54%) del metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-metil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico. MS (ESI) (M+H)⁺ 351.10.

25

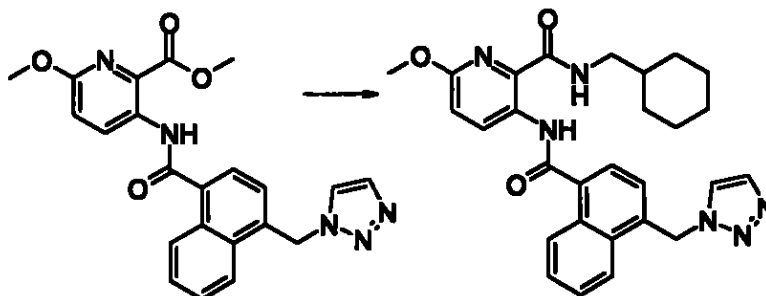
Paso C. Metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico



A una mezcla de metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-metil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (1.8 g, 5.14 mmol) del Paso B en CCl_4 (100 ml) se le agregó NBS (0.96 g, 5.39 mmol) y peróxido de benzoilo (0.125 g, 0.51 mmol). La mezcla de reacción se sometió a reflujo por 1.5 h bajo nitrógeno. Se agregó DMF (2.5 ml) y 1,2,3-triazol (2.98 ml, 51.4 mmol), y la mezcla de reacción se sometió a reflujo durante la noche. Después de la remoción de solventes, el residuo fue suspendido en agua fría. El precipitado formado fue recolectado, lavado con agua, secado al aire y purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando primero CH_2Cl_2 y luego $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:1) como eluyente para dar 1.55 g (72%) de metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico. MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 418.13.

15

Paso D. Ciclohexilmetil-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico



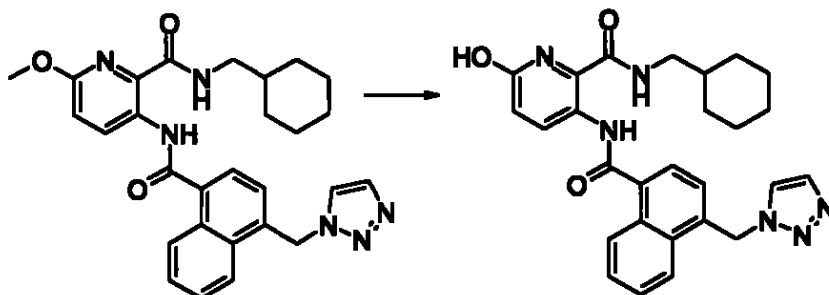
Una solución de metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (0.5 g, 1.2 mmol) del Paso C y ciclohexanmetilamina (0.41 g, 3.6 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 80 °C por 40 min. La solución fue evaporada bajo presión reducida, y el residuo se disolvió en diclorometano. Después de la adición de agua (50 ml) y $\text{HCl}_{(\text{ac})}$ 2N (13 ml), la fase orgánica fue separada, lavada con $\text{NaHCO}_3_{(\text{ac, sat})}$, salmuera, secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo y amortiguador de

acetato de amonio (30:70 a 95:5) como eluyente para dar 517 mg (86%) de ciclohexilmetil-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico.

- 5 RMN ^1H (600 MHz, CDCl_3): 0.93-1.02 (m, 2H), 1.09-1.27 (m, 3H), 1.50-1.58 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 3.22 (t, $J=6.66$ Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 6.04 (s, 2H), 7.01 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.41 (d, $J=7.18$ Hz, 1H), 7.53-7.60 (m, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.83 (d, $J=7.17$ Hz, 1H), 7.98 (d, $J=7.82$ Hz, 1H), 8.23 (t, $J=6.5$ Hz, 1H), 8.53 (d, $J=8.52$ Hz, 1H), 9.31 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 12.62 (s, 1H).
10 MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 499.12.

Ejemplo 204

Ciclohexilmetil-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (nombre IUPAC)



15

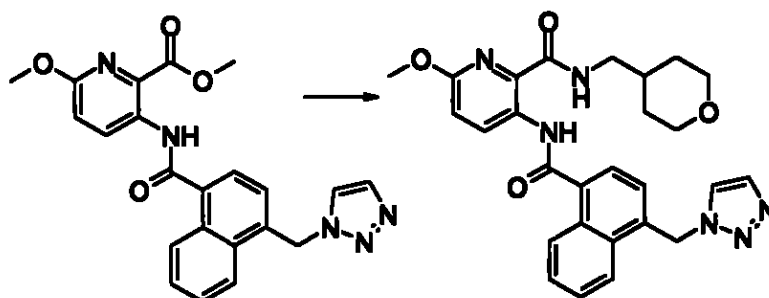
- Una mezcla de ciclohexilmetil-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (0.29 g, 0.58 mmol) y
20 clorhidrato de piridina (7.3 g, 63.17 mmol) se calentó a 150 °C por 25 min. Se agregó agua a t.a. El precipitado formado fue recolectado, lavado con agua, secado y purificado mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo y amortiguador de acetato de amonio (25:75 a 95:5) para dar el compuesto del título (193 mg, 69%).

25

- RMN ^1H (500 MHz, CD_3OD): 0.92-1.02 (m, 2H), 1.12-1.30 (m, 3H), 1.50-1.60 (m, 1H), 1.62-1.78 (m, 5H), 3.15 (d, $J=7.04$ Hz, 2H), 6.19 (s, 2H), 6.96 (d, $J=8.91$ Hz, 1H), 7.47 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 7.60-7.66 (m, 2H), 7.73 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 8.19-8.24 (m, 1H),
30 8.43-8.48 (m, 1H), 9.12 (d, $J=8.92$ Hz, 1H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 485.15.

Ejempl 205

(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico



5

Una solución de metil éster del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (0.5 g, 1.2 mmol) y 4-tetrahidropiranmetil amina (0.395 g, 3.42 mmol) en DMF (3 ml) se calentó a 80 °C por 3 h. La solución se evaporó bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante HPLC preparativa usando acetonitrilo y amortiguador de acetato de amonio (20:80 a 90:10) para dar el compuesto del título (473 mg, 79%).

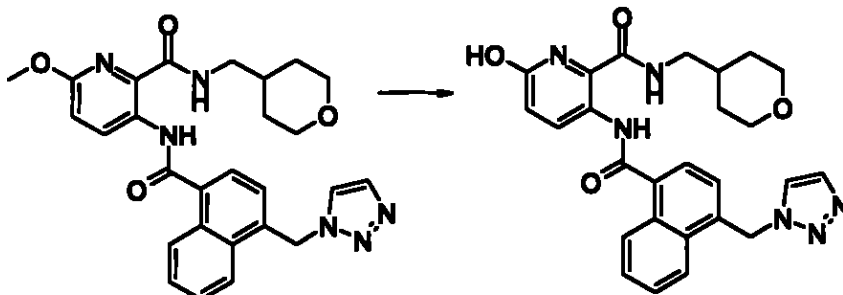
RMN¹ (300 MHz, CDCl₃): 1.30-1.41 (m, 2H), 1.60-1.70 (m, 2H), 1.80-1.94 (m, 1H), 3.26-3.43 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.98-4.02 (m, 2H), 6.06 (s, 2H), 7.04 (d, J=9.23 Hz, 1H), 7.39 (d, J=0.84 Hz, 1H), 7.43 (d, J=7.22 Hz, 1H), 7.54-7.64 (m, 2H), 7.69 (d, J=0.84 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.21 Hz, 1H), 7.96-8.04 (m, 1H), 8.27 (t, J=6.21 Hz, 1H), 8.51-8.59 (m, 1H), 9.33 (d, J=9.07 Hz, 1H), 12.55 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 501.12.

20

Ejemplo 206

(Tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (nombre IUPAC)

25



El compuesto se preparó de acuerdo con el procedimiento para la ciclohexilmetil-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico en 80% de rendimiento aislado.

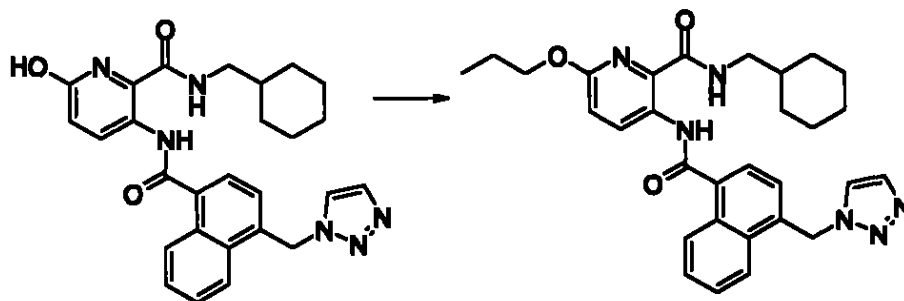
5

RMN ^1H (300 MHz, CD_3OD): 1.22-1.40 (m, 2H), 1.57-1.69 (m, 2H), 1.74-1.92 (m, 1H), 3.20-3.42 (m, 4H), 3.85-3.96 (m, 2H), 6.20 (s, 2H), 6.96 (d, $J=9.07$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J=7.39$ Hz, 1H), 7.58-7.69 (m, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.22$ Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.18-8.27 (m, 1H), 8.41-8.50 (m, 1H), 9.12 (d, $J=9.07$ Hz, 1H). MS (ESI) $(\text{M}+\text{H})^+$ 487.12.

10

Ejemplo 207

Ciclohexilmetil-amida del ácido 6-propoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (nombre IUPAC)



15

Una mezcla de ciclohexilmetil-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico (7 mg, 0.014 mmol), carbonato de plata (50 mg, 0.18 mmol) y 4 gotas de 1-yodopropano en acetonitrilo (1.5 ml) se sometió a reflujo por 1 h. Se agregaron clorometano y agua a t.a. La capa orgánica fue separada, lavada con NaHCO_3 (ac, sat), agua, salmuera, secada y evaporada bajo presión reducida. El residuo fue purificado mediante cromatografía de columna sobre gel de sílice usando $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ (100:2.5) como eluyente para dar el compuesto del título (4.5 mg, 59%).

20

25

RMN ^1H (500 MHz, CDCl_3): 0.93-1.04 (m, 2H), 1.07 (t, $J=7.51$ Hz, 3H), 1.11-1.32 (m, 3H), 1.52-1.62 (m, 1H), 1.64-1.80 (m, 6H), 1.81-1.90 (m, 2H), 3.24 (t, $J=6.58$ Hz, 2H), 4.24 (t, $J=6.57$ Hz, 2H), 6.06 (s, 2H), 7.02 (d, $J=8.92$ Hz, 1H), 7.38 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.44 (d, $J=7.51$ Hz, 1H), 7.55-7.62 (m, 2H), 7.69 (d, $J=0.94$ Hz, 1H), 7.85 (d, $J=7.04$ Hz, 1H), 8.0 (dd, $J=7.98$, 1.41 Hz,

30

225
328

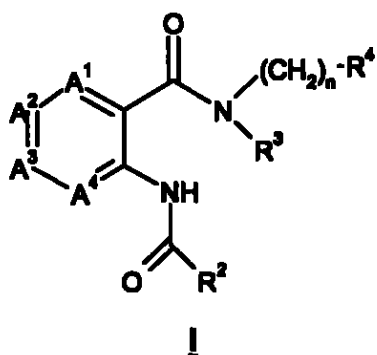
1H), 8.23 (t, J=6.11 Hz, 1H), 8.55 (dd, J=7.51, 1.87 Hz, 1H), 8.32 (d, J=9.39 Hz, 1H), 12.63 (s, 1H). MS (ESI) (M+H)⁺ 527.31.

328

Reivindicaciones:

1. Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:

5

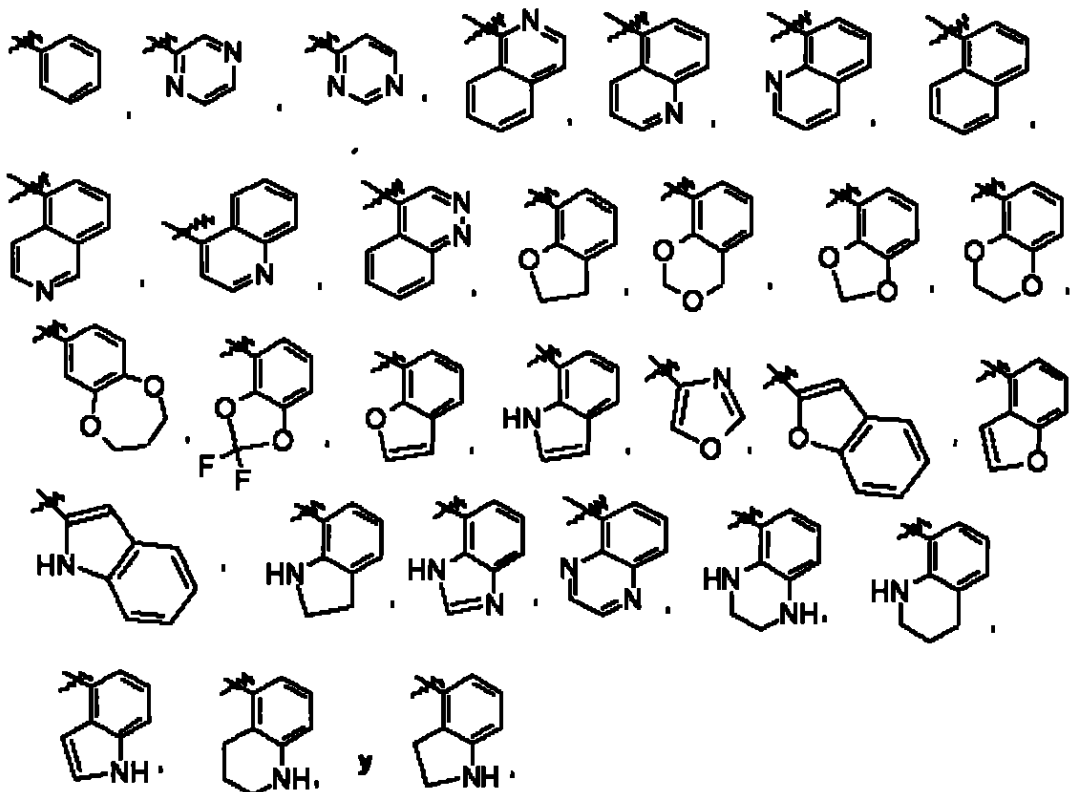


en donde:

10 uno de A¹, A², A³ o A⁴ es N y el resto son cada uno e independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, 15 alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR⁵R⁶;

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitró, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilcarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

10

R^4 se selecciona de alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilcarbonil, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

15

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

20

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

25

30

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquénilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxí C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterocíclico C_{3-6} y

35

heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alqueniloC₂₋₆,
 alcoxialquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆,
 alcoxi, cicloalquiloC₃₋₈, cicloalquiloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonil,
 heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₆ usados para definir R⁵ y R⁶
 5 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de
 halógeno, ciano, nitró, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ y hidroxilo;

con una condición que cuando n=0 entonces R⁴ no es tiazolilo o 5-
 cloropiridinilo;

10

con una condición adicional que cuando R² es fenilo entonces n=0 y
 R⁴ no es metilo no sustituido, alquilo C₃ o alquilo C₄ no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de fórmula I no sea
 15 ninguno de

3-(benzoilamino)-N-bencilpiridina-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-N-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-N-fenilpiridin-2-carboxamida;

20 3-(benzoilamino)-N-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-N-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-N-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;

N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;

4-(benzoilamino)-N-(2-hidroxietil)nicotinamida;

25 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-fenilisonicotinamida;

3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-(3-nitrofenil)isonicotinamida;

2-(benzoilamino)-N-[ciano(2-tienil)metil]nicotinamida; y

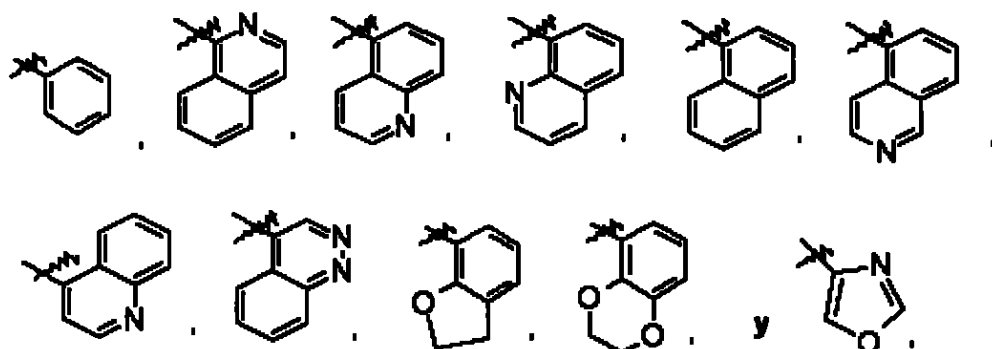
2-(benzoilamino)-N-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

30 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno,
 hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R² se selecciona de

35



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitró, alquilo-alcoxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxialquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

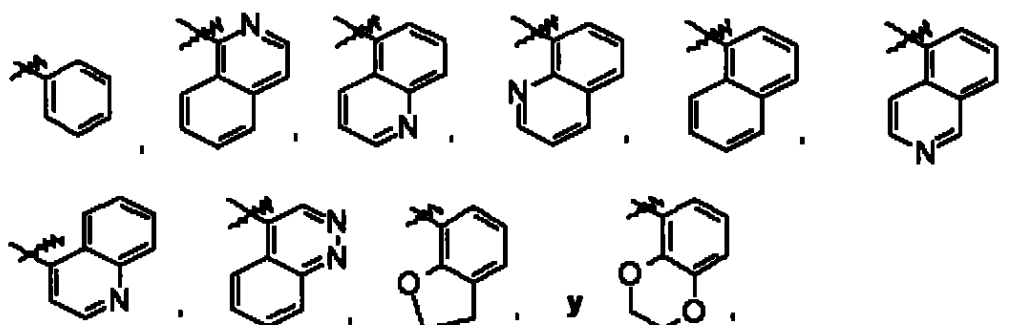
n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxialquilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo,

en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoiloC₂₋₆, alcoxi alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquilC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoiloC₂₋₆, alcoxi alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usado para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ y hidroxi.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, flúor, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado; y

R² se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxi-alquilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo y $-NR^5R^6$.

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo:

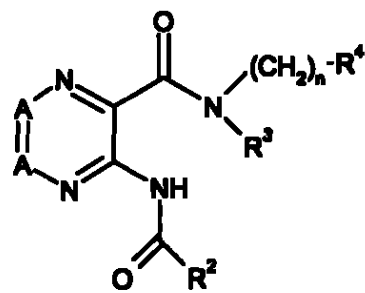
R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

10 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitró, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usado para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil.

35 4. Un compuesto de fórmula IB o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:

**IB**

en donde:

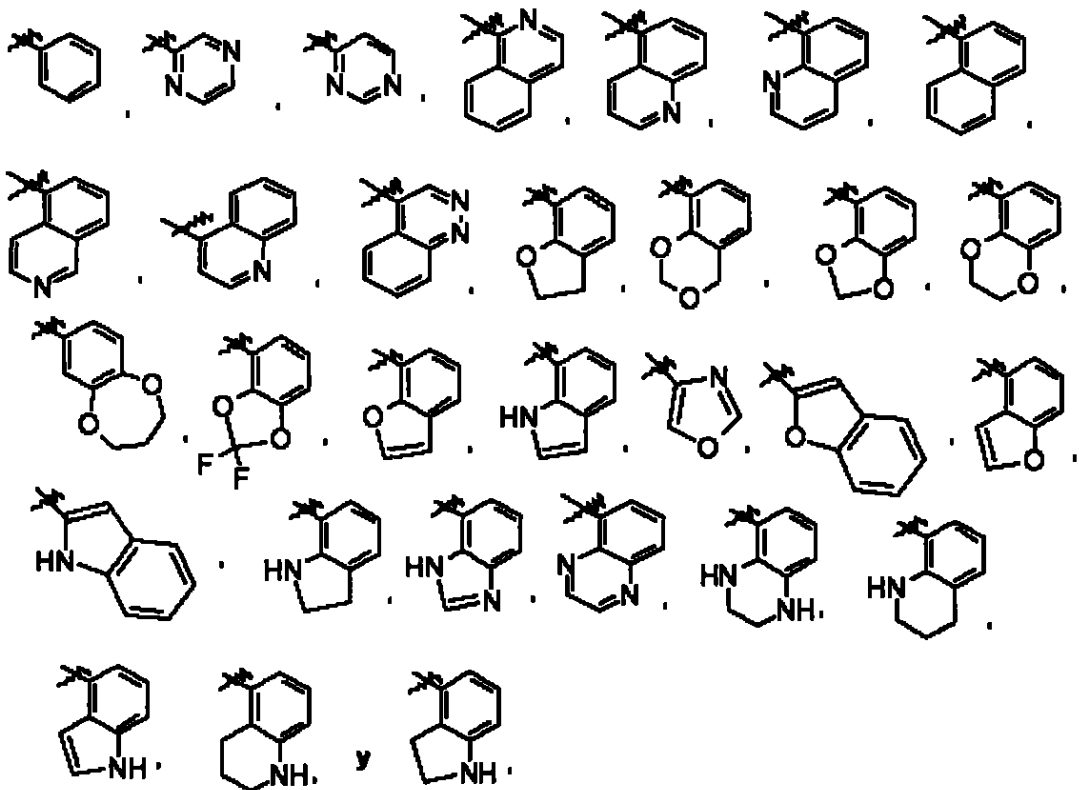
5

A es cada uno independientemente CR¹; y

R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileno, alquilo halogenado, alquenilo halogenado y NR⁵R⁶;

10

R² se selecciona de



15

en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino,

alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilocarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

5

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

15

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterocíclico que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

25

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxil C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterocíclico C_{3-6} y heterocíclico C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxil C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,

30

35

heterocicliloC₃₋₈ y heterocicliloC₃₋₈-alquiloC₁₋₈ usados para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxiC₁₋₈, alquiloC₁₋₈ e hidroxilo;

- 5 con una condición que dicho compuesto de formula IB no sea ninguno de 3-[(4-ter-butilbenzilo)amino]-N-(5-cloro-piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-3-[[4-(1,1-dimetiletil)benzilo]amino]-2-pirazincarboxamida y 3-(benziloamino)-N-(metoxicarbonilmetil)pirazin-2-carboxamida.

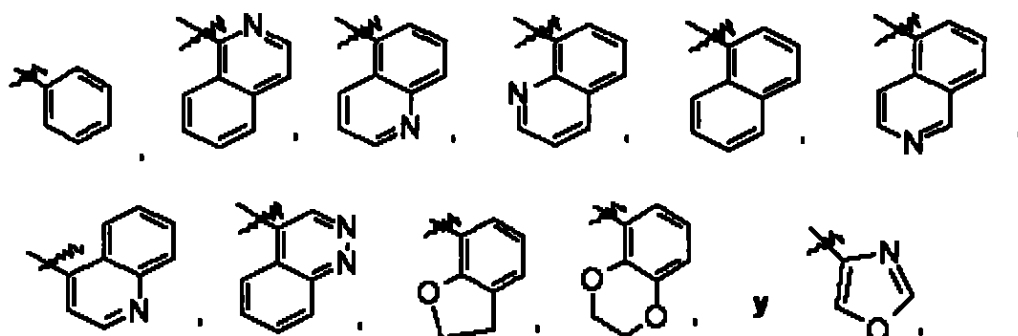
10

5. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4, en donde

A es cada uno individualmente CR¹;

- 15 R¹ se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, y alquilo halogenado;

R² se selecciona de



20

- en donde dicho grupo usado para definir R² está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxilo-alquilo, alcoxi, 25 alcóxialquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heterociclilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo-alquilo y -NR⁵R⁶;

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde said alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

10 n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí.

35 6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 4 o 5, en donde

A es cada uno individualmente CR^1 ;

R² se selecciona de

[illegible]

R³ se selecciona de hidrógeno y alquilo;

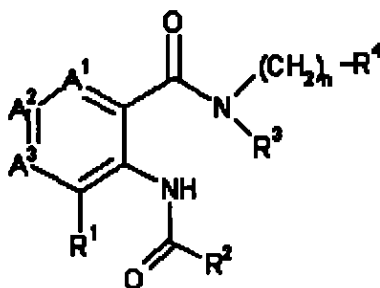
R⁴ se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R⁴ está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonil, ciano, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y -NR⁵R⁶; y

R³ y R⁴ junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente

fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxycarbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxycarbonilo, alquilo C_{1-6} e hidroxilo.

7. Un compuesto de formula IA o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas de los mismos:



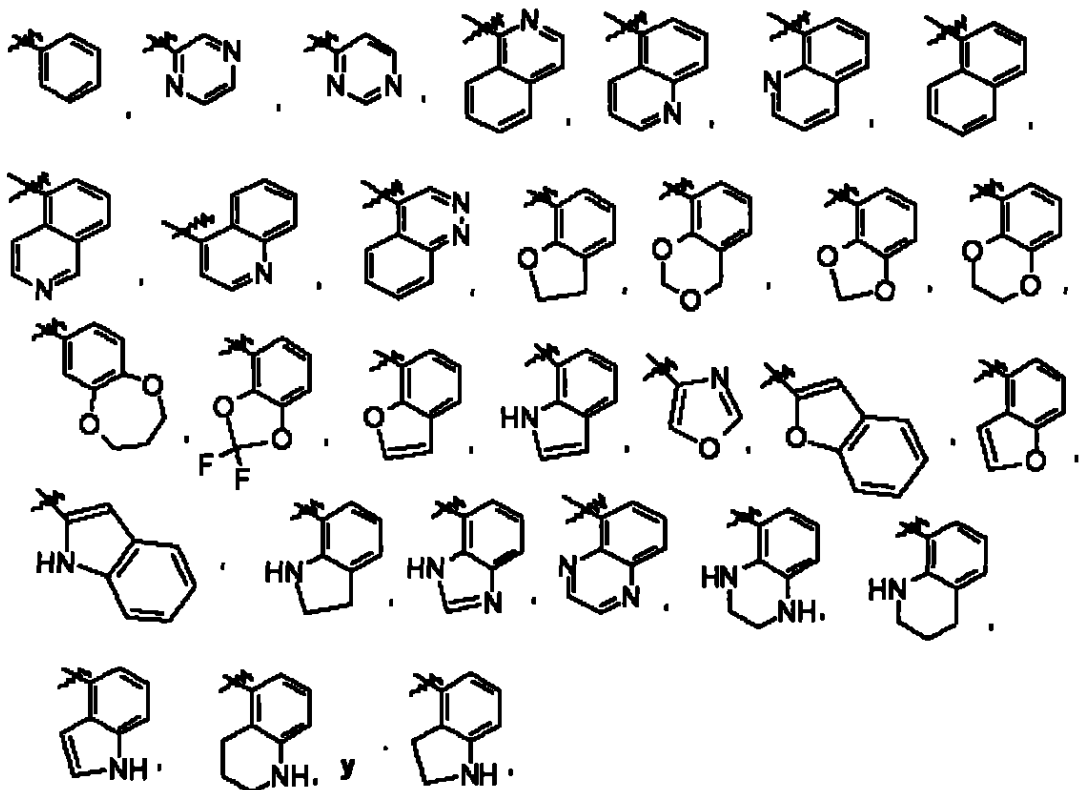
IA

En donde:

uno de A^1 , A^2 o A^3 es N y el resto son cada uno e independientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alqueno, alquilo halogenado, alqueno halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



- 5 en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxil, hidroxil-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilcarbonilo, alcoxycarbonilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heteroarilo-carbonilo, heterociclilo-carbonilo, arilcarbonilo, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, arilo, arilo-alquilo y NR^5R^6 ;
- 10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

- 15 R^4 se selecciona de alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o mas grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilcarbonilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y
- 20

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} , y $-NR^5R^6$;

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxi-alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxí-alquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolilo o 5-cloropiridinilo;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo, entonces $n=0$ y R^4 no es metilo no sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

con una condición adicional que dicho compuesto de formula IA no es ninguno de

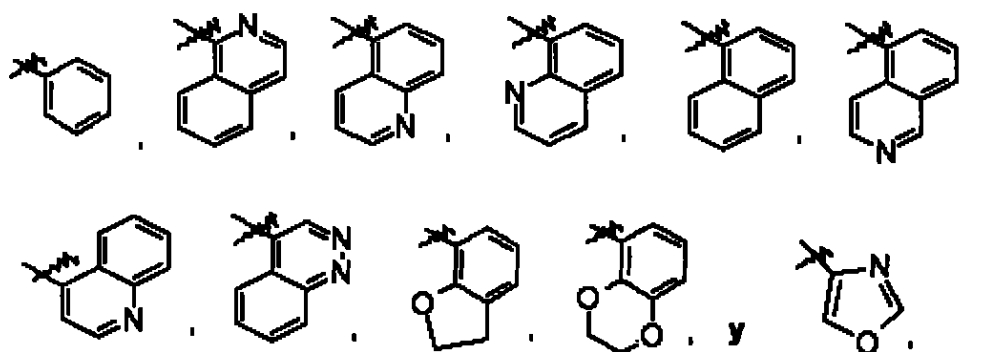
3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridina-2-carboxamida;
3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;
3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;
 3-(benzoilamino)-*N*-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
 4-(benzoilamino)-*N*-(2-hidroxietil)nicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-fenilisonicotinamida; y
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-*N*-(3-nitrofenil)isonicotinamida.

8. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado y alquilo halogenado; y

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alquilo-alcoxi, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterocidilo, heteroarilo, heteroarilalquilo-, arilo-alquilo y NR^5R^6 ;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocidilo; en donde dicho alquilo, alquienilo, cicloalquilo, cicloalquienilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocidilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilo-carbonilo,

ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y $-NR^5R^6$; y

5

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonilo, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} , y $-NR^5R^6$;

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquienilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil.

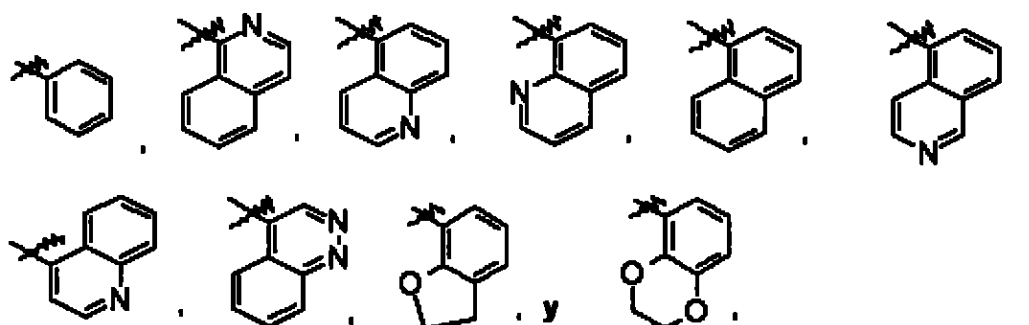
30

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 7 u 8, en donde

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, fluoro, cloro, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado y alquilo halogenado; y

35

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido
 5 por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado,
 alquilo, alcoxi halogenado, alquilo-alcoxi, hidroxi-alquilo, alcoxi, alcoxi-
 alquilo, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonilo, heterociclilo,
 heteroarilo, heteroarilalquilo-, y $-NR^5R^6$;

10 R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo,
 cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo,
 alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo
 15 usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos
 seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil,
 ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxi, alcoxi-
 alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocídica, arilo, arilo-alquilo,
 heterocíclico-alquilo, hidroxi-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, y
 20 $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden
 25 formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente
 fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más
 heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente
 fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más
 heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por
 30 uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo,
 ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxi, alcoxi-

alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxialquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquiloC₁₋₆ y -NR⁵R⁶,

5 en donde cada uno de R⁵ y R⁶ se selecciona independientemente de hidrógeno, alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆, alcoxi-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆; en donde dicho alquiloC₁₋₆, alquenoC₂₋₆,
10 alcoxi-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, alcoxiC₁₋₆carbonilo, hidroxialquiloC₁₋₆, alcoxi, cicloalquiloC₃₋₆, cicloalquiloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆, alquiloC₁₋₆carbonilo, heterocicliloC₃₋₆ y heterocicliloC₃₋₆-alquiloC₁₋₆ usados para definir R⁵ y R⁶ están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alcoxiC₁₋₆, alquiloC₁₋₆ e hidroxil.

15

10. Un compuesto seleccionado de:

N-(ciclobutilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
20 N-4-morfolinil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
N-ciclohexil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(3-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
25 N-ciclobutil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[2-(1-piperidinil)etil]-2-piridincarboxamida;
30 N-(2-hidroxipropil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(2-hidroxibutil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclopentilmetil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-(2-piperidinilmetil)-2-piridincarboxamida;
N-(2,2-dimetilpropil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
35 N-(2-metoxi-1-metiletil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[4-metil-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 5 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-metoxi-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 10 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 15 N-(ciclobutiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclopentiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclohexiloxi)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metoxi-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- 20 N-(ciclobutilmetil)-3-[(2-metoxibenzoil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-[2-[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]-3-piridinil]-4-quinolincarboxamida;
- N-[2-[[ciclobutilmetil]amino]carbonil]-3-piridinil]-5-isoquinolincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- 25 N-(ciclobutilmetil)-3-[[2,3-dihidro-7-benzofuranil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[(3-metoxi-2-metilbenzoil)amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il)quinolin-4-carboxamida;
- 30 N-(2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il)isoquinolin-5-carboxamida;
- N-(2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il)quinolin-5-carboxamida;
- 35 N-(ciclohexilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclobutilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftoilamino)isonicotinamida;

- N-ciclobutil-3-(1-naftoilamino)isonicotinamida;
3-(1-naftoilamino)-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
5 N-(ciclopentilmetil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
N-(2-ciclohexiletil)-3-(1-naftoilamino)pirazin-2-carboxamida;
3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-pentilopirazin-2-carboxamida;
N-(3-metilbutil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
10 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etil-1-naftoil)amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-
15 carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
20 N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(3-metilbutil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-ilmetil)pirazin-2-
25 carboxamida;
N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
3-[[5-bromo-4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(ciclohexilmetil)pirazin-2-carboxamida;
30 3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]-N-(tetrahydrofuran-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-(1,4-dioxan-2-ilmetil)-3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]-N-(tetrahydro-2H-piran-4-il)piridin-2-carboxamida;
35 3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahydro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-carboxamida;
3-[[4-metoxi-1-naftoil]amino]-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;

- 3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 N-[(1-hidroxiciclohexil)metil]-3-[(4-metoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-
 carboxamida;
 N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 5 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-pentilpiridin-2-carboxamida;
 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 N-(ciclopentilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
 10 carboxamida;
 N-(ciclobutilmetil)-3-[(4-etoxi-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 N-ciclobutil-3-[(5-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 3-(1-naftoilamino)-N-[(2R)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;
 3-(1-naftoilamino)-N-[(2S)-piperidin-2-ilmetil]piridin-2-carboxamida;
 15 3-(1-naftoilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 3-(4-metilo-1-naftoilamino)-N-(piridin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida;
 N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-metil-1-naftalenilcarbonil)amino]-2-
 piridincarboxamida;
 20 N-(ciclohexilmetil)-3-[(2,2-dimetilbutanoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 3-[(4-amino-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 3-[(4-(acetilamino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 25 3-[(4-[(metilamino)carbonil]amino)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-
 ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 Metil (4-[(2-[(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)amino]carbonil)piridin-3-
 il)amino]carbonil)-1-naftil)carbarnato;
 N-(ciclohexiloxi)-3-[(4-metil-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
 30 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]piridin-2-
 carboxamida;
 3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 3-[(4-etil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
 35 3-[(4-isopropil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
 carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;

- 3-[(4-isopropil-1-naftoil)amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-
carboxamida;
3-[[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
5 N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
2-carboxamida;
N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
2-carboxamida;
N-(piperidin-2-ilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-
10 2-carboxamida;
3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
carboxamida;
3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]-N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]piridin-2-
carboxamida;
15 3-[(4-metil-1-naftoil)amino]-N-(morfolin-3-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
N-ciclopentil-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
N-butil-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-
piridincarboxamida;
N-(ciclopropilmetil)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
20 naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclopentilmetil)-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-hexil-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-
piridincarboxamida;
25 N-[3-(dimetilamino)propil]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-[2-(4-morfolinil)etil]-3-[[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
30 carboxamida;
N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(2H-1,2,3-triazol-2-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
carboxamida;
N-pentil-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-
carboxamida;
35 N-[2-(tetrahidro-2H-piran-4-il)etil]-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-
naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-[2-(1*H*-pirrol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-[3-(1*H*-imidazol-1-il)propil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

5 *N*-[3-(1*H*-pirazol-1-il)propil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-[2-(1*H*-imidazol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

10 *N*-[2-(1*H*-1,2,4-triazol-1-il)etil]-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(2-metoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(2-etoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

15 *N*-(2-propoxietil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-(3-metoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

20 *N*-(3-etoxipropil)-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-alil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

N-propil-3-[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

25 *N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

N-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(4*H*-1,2,4-triazol-4-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

N-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(1*H*-1,2,4-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

30 3-[[[4-(1-pirrolidinilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;

3-[[[4-(1*H*-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-*N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;

35 *N*-[(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2*H*-tetrazol-2-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

N-(tetrahidro-2*H*-piran-4-il)-3-[[[4-(1*H*-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;

- 3-[[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-2-piridincarboxamida;
- 5 3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(metoximetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[(4-bencil-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-
- 10 carboxamida;
- 3-[[[4-(3-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 3-[[[4-(2-furanilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-2-piridincarboxamida;
- 15 N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(2-tienilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-[(tetrahidro-2H-piran-4-il)metil]-3-[[[4-(3-tienilmetil)-1-naftalenil]carbonil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(2-metilciclohexil)-3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-2-piridincarboxamida;
- 20 3-[(1-naftalenilcarbonil)amino]-N-[2-(1-pirrolidinil)etil]-2-piridincarboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[2-(4-morfolinil)benzoil]amino]-2-piridincarboxamida;
- N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)-3-[(4-[(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-3-iloxi)metil]-1-naftoil)amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-(1-naftoilamino)-N-(pirolidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 25 N-[(1-metilpirolidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1-metilpiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-[(1-acetilpiperidin-2-il)metil]-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- Metil 2-[(3-(1-naftoilamino)piridin-2-il)carbonil]amino)metil]piperidin-1-carboxilato;
- 30 N-(ciclopentilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-ciclopentil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclopropilmetil)-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-isobutil-4-(1-naftoilamino)nicotinamida;
- N-(ciclobutilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida;
- 35 N-(ciclopentilmetil)-4-[(4-metil-1-naftoil)amino]nicotinamida;
- 3-[(4-(hidroximetil)-1-naftoil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;

- 3-[[4-(piperidin-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-[[2-(hidroxi)etil]amino]metil]-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 5 3-[[4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(azetidín-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 10 Metil 4-[[2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]amino]carbonil]-1-naftoato;
- N,N-dimetil-N'-(2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil)piridin-3-il)naftalen-1,4-dicarboxamida;
- 15 2-hidroxi)etil 4-[[2-[[tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil]amino]carbonil]piridin-3-il]amino]carbonil]-1-naftoato;
- 3-[(1-benzofuran-2-ilcarbonil)amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-yodo-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 20 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-piperidin-1-il-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-azetidín-1-il-1-naftoil]amino]-N-(ciclohexilmetil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[etil(metil)amino]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-pirrolidin-1-il-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 25 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(4-isopropilpiperazin-1-il)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[3-(di)etilamino]pirrolidin-1-il]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N'-(2-[[ciclohexilmetil]amino]carbonil)piridin-3-il)-N,N-dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida;
- 30 N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[(4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-pirrol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 35 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-1,2,3-triazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;

- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-pirazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-[[etil(metil)amino]metil]-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 5 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(1H-imidazol-1-ilmetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-[(dimetilamino)metil]-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(metoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 10 N-(ciclobutilmetil)-3-[[4-(etoximetil)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- N'-(2-[[[(ciclobutilmetil)amino]carbonil]piridin-3-il]-N,N-dimetilnaftalen-1,4-dicarboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]pirazin-2-carboxamida;
- 15 N-(ciclohexilmetil)-3-[[5-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(piperidin-2-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-pentilpiridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-hexilpiridin-2-carboxamida;
- 20 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-[3-(dimetilamino)propil]piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-propilpiridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-(2-etilbutil)piridin-2-carboxamida;
- N-(ciclohexilmetil)-3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-ilo]carbonil]amino]piridin-2-
- 25 carboxamida;
- N-butyl-3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]piridin-2-carboxamida;
- 3-[[5-fenil-1,3-oxazol-4-il]carbonil]amino]-N-(tetrahidro-2H-piran-4-ilmetil)piridin-2-carboxamida;
- 3-[[4-(dimetilamino)-1-naftoil]amino]-N-[3-(1H-imidazol-1-il)propil]piridin-2-
- 30 carboxamida;
- N-(4,4-difluorociclohexil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-(3,5-difluorobencil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- N-(4-morfolin-4-ilbencil)-3-(1-naftoilamino)piridin-2-carboxamida;
- ciclohexilmetil-amida del ácido 6-metoxi-3-[[4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-
- 35 1-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxilico;
- ciclohexilmetil-amida del ácido 6-hidroxi-3-[[4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil]-amino]-piridin-2-carboxilico;

(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-metoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

(tetrahidro-piran-4-ilmetil)-amida del ácido 6-hidroxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

5 ciclohexilmetil-amida del ácido 6-propoxi-3-[(4-[1,2,3]triazol-1-ilmetil-naftalen-1-carbonil)-amino]-piridin-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

10 11. Un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 para uso como un medicamento.

12. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia del dolor.

15

13. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para la terapia de trastornos funcionales gastrointestinales.

20

14. El uso de un compuesto de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del síndrome de intestino irritable.

25

15. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de ansiedad, cáncer, esclerosis múltiple, enfermedad de Parkinson, corea de Huntington, enfermedad de Alzheimer, y trastornos cardiovasculares.

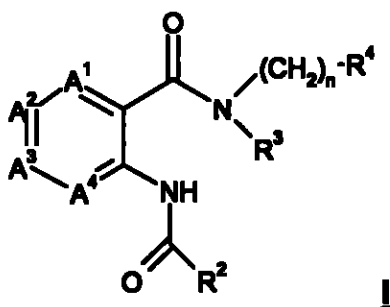
30

16. El uso de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 en la fabricación de un medicamento para el tratamiento del trastorno de reflujo gastroesofágico.

35

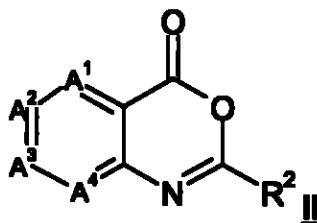
17. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-10 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

18. Un método para preparar un compuesto de formula I,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula II,

5



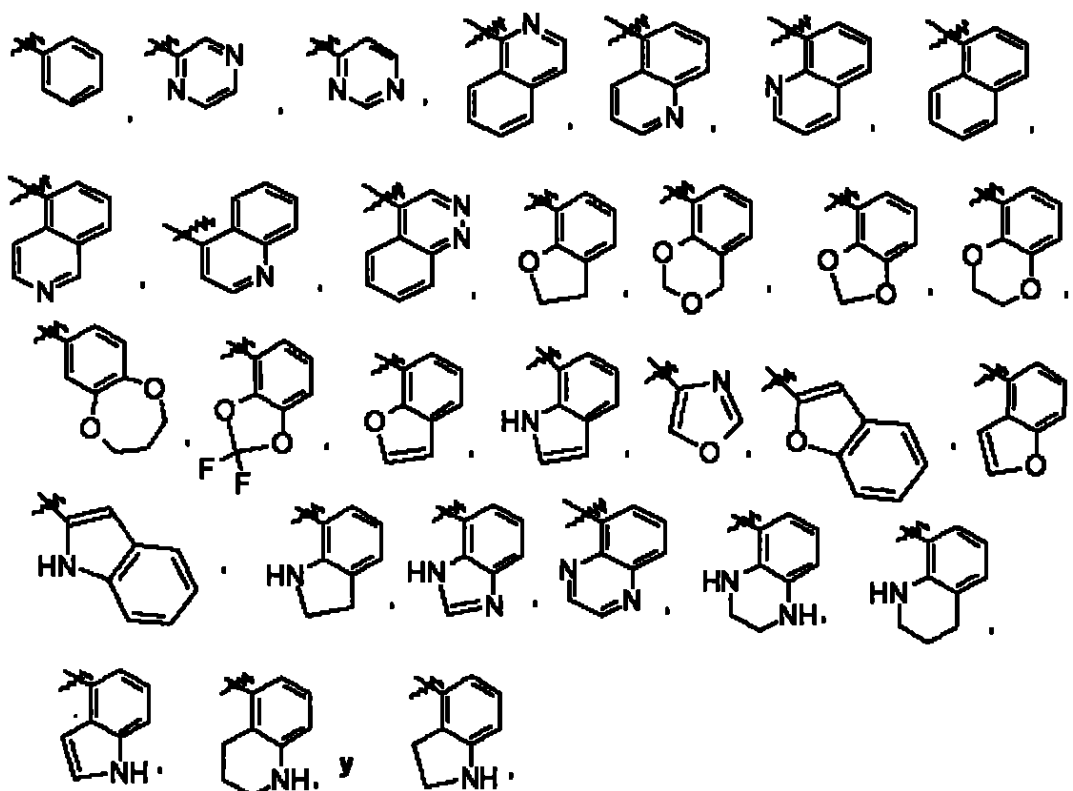
con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como DIPEA, un solvente tal como DMF,

10 en donde

uno de A^1 , A^2 , A^3 o A^4 es N y los restantes son cada uno e independientemente CR^1 ; y

15 R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo, alquilo halogenado, alquileo halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterocíclico-carbonil, arilocarbonil, heterocíclico, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico; en donde dicho alquilo, alquenilo, cicloalquilo, cicloalquenilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterocíclico usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

15

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente
 5 fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxil, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo,
 10 heterocíclico-alquilo, hidroxil-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo C_{1-6} y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 15 alcoxil C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alqueno C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxil C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 20 heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxil C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxil;

con una condición que cuando $n=0$ entonces R^4 no es tiazolil o 5-
 25 cloropiridinil;

con una condición adicional que cuando R^2 es fenilo entonces $n=0$ y R^4 no es metilo sustituido, alquilo C_3 o alquilo C_4 no sustituido; y

30 con una condición adicional que dicho compuesto de formula I no es ninguno de

3-(benzoilamino)-*N*-bencilpiridina-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-*N*-piridin-3-ilpiridin-2-carboxamida;

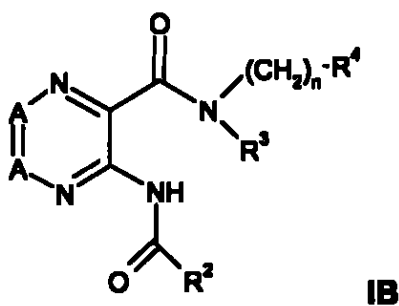
35 3-(benzoilamino)-*N*-fenilpiridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-*N*-(3-nitrofenil)piridin-2-carboxamida;

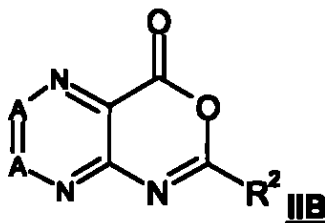
3-(benzoilamino)-*N*-(4-metoxifenil)piridin-2-carboxamida;

3-(benzoilamino)-N-[4-(dimetilamino)fenil]piridin-2-carboxamida;
 N-(2-hidroxietil)-4-(2-naftoilamino)nicotinamida;
 4-(benzoilamino)-N-(2-hidroxietil)nicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-fenilisonicotinamida;
 3-(benzoilamino)-2,6-dimetil-N-(3-nitrofenil)isonicotinamida;
 2-(benzoilamino)-N-[ciano(2-tienil)metil]nicotinamida; y
 2-(benzoilamino)-N-[ciano(fenil)metil]nicotinamida.

19. Un método para preparar un compuesto de formula IB,



que comprende el paso de hacer reaccionar un compuesto de formula IIB,



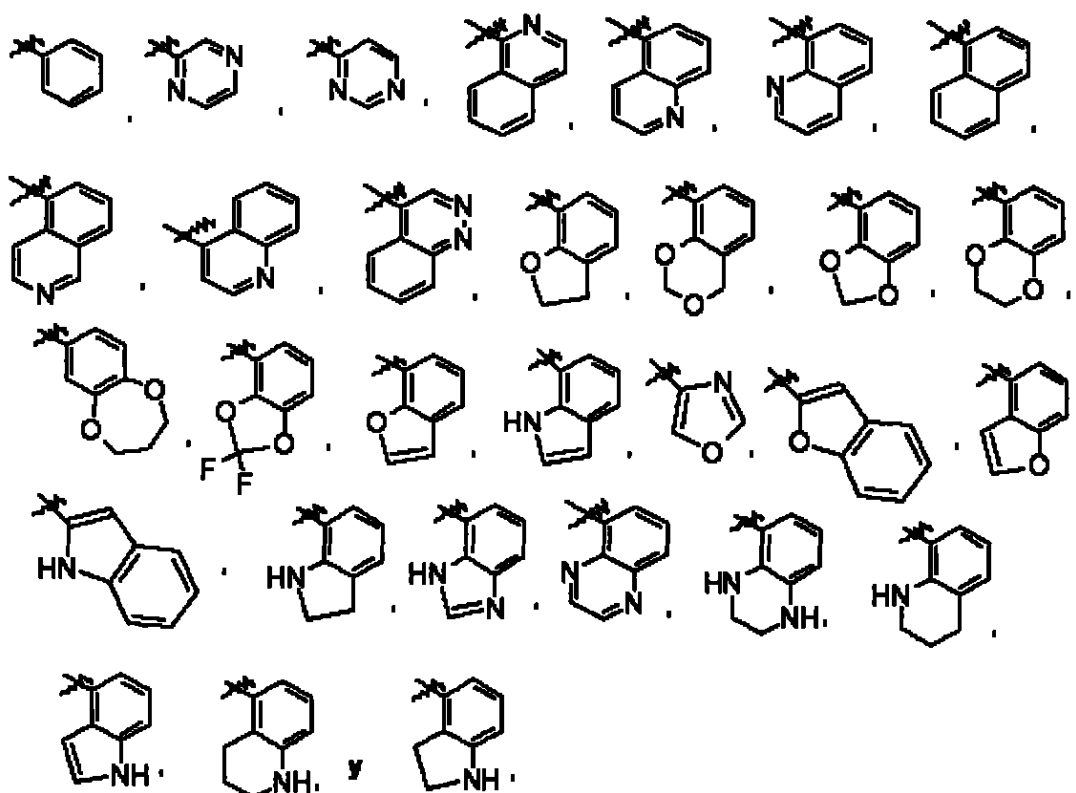
con un compuesto de $R^3(CH_2)_nR^4NH$, en la presencia de una base, tal como DIPEA, un solvente tal como DMF,

en donde:

A es cada uno ondependientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano, amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquilen, alquilo halogenado, alquenilo halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxilo, hidroxilo-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterociclilo-carbonil, arilocarbonil, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo-, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

10

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alqueno, cicloalquilo, cicloalqueno, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxilo, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxilo-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

20

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente
 5 fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo,
 10 heterocídico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo- C_{1-6} alquilo y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 15 alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} ; en donde dicho alquilo C_{1-6} , alquenilo C_{2-6} , alcoxialquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo, alcoxi C_{1-6} carbonilo, hidroxialquilo C_{1-6} , alcoxi, cicloalquilo C_{3-6} , cicloalquilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} carbonilo,
 20 heterociclilo C_{3-6} y heterociclilo C_{3-6} -alquilo C_{1-6} usados para definir R^5 y R^6 están opcionalmente sustituidos por uno o más grupos seleccionados de halógeno, ciano, nitro, alcoxi C_{1-6} , alquilo C_{1-6} e hidroxí;

con una condición que dicho compuesto de formula IB no es ninguno
 25 de 3-[(4-ter-butilbenzoi)amino]-N-(5-cloro-piridin-2-il)pirazin-2-carboxamida; N-[2-(1H-imidazol-2-il)etil]-3-[[4-(1,1-dimetiletil)benzoi]amino]-2-pirazincarboxamida y 3-(benzoi)amino)-N-(metoxicarbonilmetil)pirazin-2-carboxamida.

362³⁶²

1-0405: 307

MODELO DE UTILIDAD []

-

INCOMPLETA []

Firma Responsable 

- INCOMPLETA []

INCOMPLETA []

Fecha

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

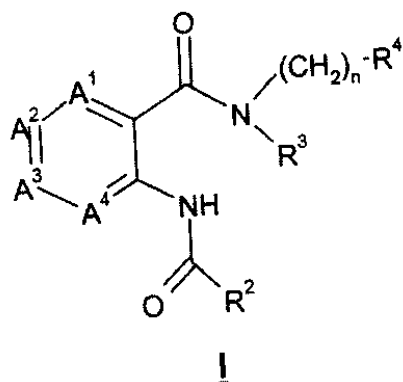
25/12/06

1 SOLICITUD DE:			
☒ Patente de Invención		☐ Patente de Modelo de Utilidad	
☐ Capítulo I.		☒ Capítulo II.	
2 SOLICITANTE (71)	Nombre: ASTRAZENECA AB Dirección: SE-151 85 Södertälje, Suecia. Nacionalidad o Domicilio: Södertälje, Suecia. Lugar de Constitución: Suecia. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		IDENTIFICACIÓN C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
3 REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: ALICIA LLORED RICAURTE Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5°, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com		C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número <u>39.690.713</u> TP <u>53.215</u>
4 INVENTOR(ES) (72)	Nombre: AMIN, Kosrat; BRODDEFALK, Johan; DESFOSES, Helene; EVERTSSON, Emma; LIU, Ziping; *MILBURN, Claire; NILSSON, Karolina; TREMBLAY, Maxime; WALPOLE, Christopher; WEI, Zhong-yong y YANG, Hua. Dirección: AstraZeneca R & D Mölndal, S-431 83 Mölndal; AstraZeneca R & D Montreal, 7171 Frederick-Banting, Saint-Laurent, Montreal, Québec H4S 1Z9 y *1922 Deerfield Street, Thousand Oaks, CA 91362. Nacionalidad o Domicilio: Suecia, Canadá y Estados Unidos de América.		
5 PCT (86) Solicitud Internacional No. <u>PCT/SE2005/000753</u> Fecha: <u>20/05/05</u> Publicación Internacional No. <u>WO 2005/115986 A1</u> Fecha: <u>08/12/05</u>			
6 Título (54) "COMPUESTOS TERAPÉUTICOS: PIRIDINA COMO ESTRUCTURA"			
7 Clasificación Internacional (51) <u>C07D 213/81</u> <u>A61K 31/44</u> // <u>A61K 31/4965</u> <u>A61P 35/00</u> // <u>A61P 25/24</u> // <u>A61P 25/28</u>			
8 Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen SE	(32) Fecha 25/05/04	(31) Número de Solicitud 0401345-4
9 Comprobante de Pago No. <u>06-88.781</u>		Fecha: <u>17 de Noviembre de 2006</u>	

364

Indicaciones:

Un compuesto de formula I o una sal farmacéuticamente aceptable
del mismo, diastereómeros, enantiómeros, o mezclas del mismo:

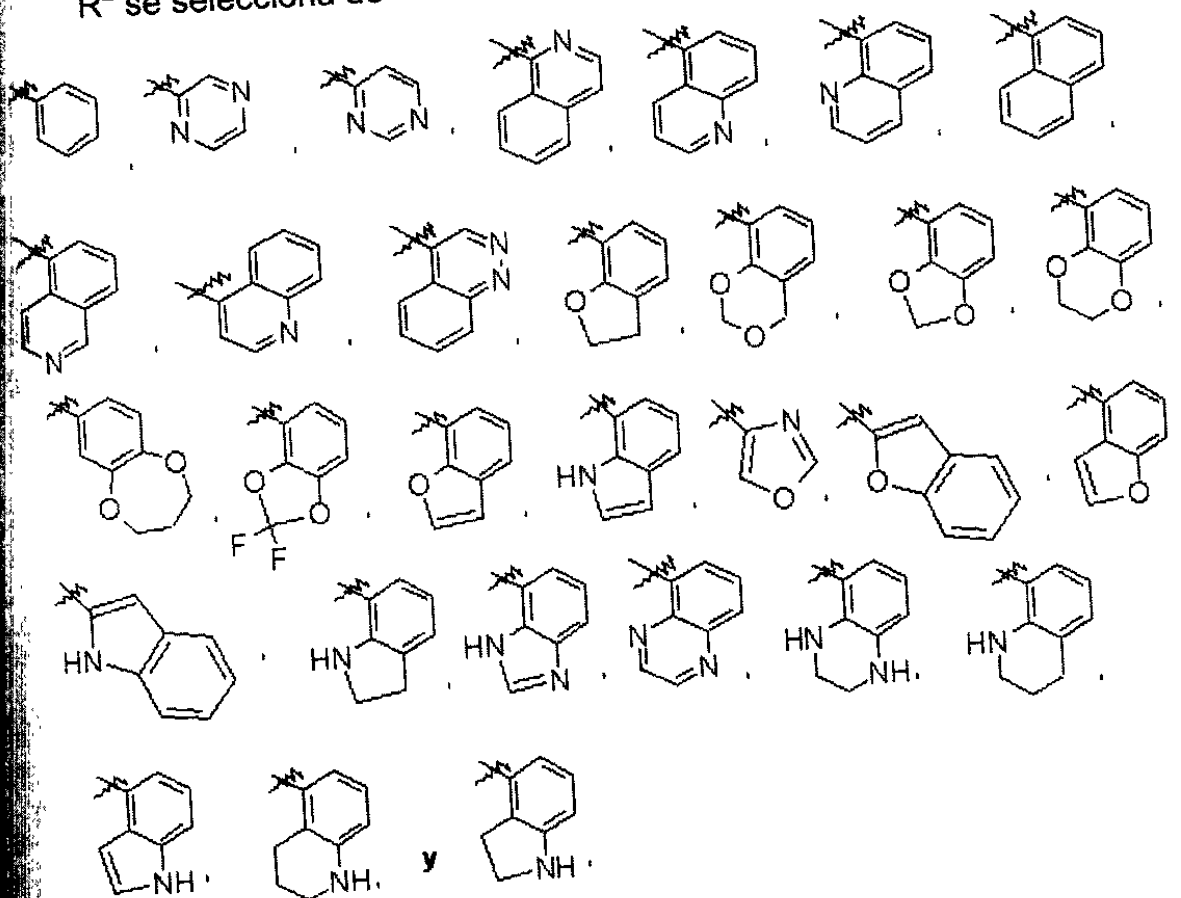


donde:

uno de A^1 , A^2 , A^3 o A^4 es N y el resto son cada uno e
independientemente CR^1 ; y

R^1 se selecciona independientemente de hidrógeno, halógeno, ciano,
amino, acetilamino, hidroxilo, alcoxi, alquilo, alcoxi halogenado, alquileo,
alquilo halogenado, alquileo halogenado y NR^5R^6 ;

R^2 se selecciona de



en donde dicho grupo usado para definir R^2 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alcoxi halogenado, ciano, nitro, alcoxi, hidroxí, hidroxí-alquilo, amino, alquilo-arilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilocarbonil, alcoxycarbonil, alquilamino, amino-alquilo, alquilo-amino-carbonil, heteroarilo-carbonil, heterociclilo-carbonil, arilocarbonil, heterociclilo, cicloalquilo, heteroarilo, heteroariloalquilo, arilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$;

R^3 se selecciona de hidrógeno y alquilo;

R^4 se selecciona de alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo; en donde dicho alquilo, alquénilo, cicloalquilo, cicloalquénilo, alcoxi, arilo, heteroarilo y heterociclilo usado para definir R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, alquilocarbonil, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo y $-NR^5R^6$; y

n se selecciona de 0, 1, 2, 3, 4 y 5; o

R^3 y R^4 junto con el átomo de nitrógeno al cual están unidos pueden formar un grupo seleccionado de heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos; en donde dicho heterociclilo que está opcionalmente fusionado a un anillo de cinco o seis miembros que contiene uno o más heteroátomos usado para definir R^3 y R^4 está opcionalmente sustituido por uno o más grupos seleccionados de halógeno, alquilo halogenado, alquilo, ciano, nitro, amino, amino-alquilo, alcoxi, alcoxi halogenado, hidroxí, alcoxi-alquilo, alcoxi-arilo, alcoxi-carbonil, mitad heterocíclica, arilo, arilo-alquilo, heterocíclico-alquilo, hidroxí-alquilo, heteroarilo, alquilo-heteroarilo, arilo-alquilo₁₋₆ y $-NR^5R^6$,

en donde cada uno de R^5 y R^6 se selecciona independientemente de hidrógeno, alquilo₁₋₆, alquénilo₂₋₆, alcoxialquilo₁₋₆, alquilo₁₋₆carbonilo, alcoxi₁₋₆carbonilo, hidroxialquilo₁₋₆, alcoxi, cicloalquilo₃₋₆, cicloalquilo₃₋₆-alquilo₁₋₆, alquilo₁₋₆carbonilo, heterociclilo₃₋₆ y

366

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
ASTRAZENECA AB

REFERENCIA	Radicación No.	6 120181
	Solicitud internacional	PCT/SE2005/000753
	Fecha inicio fase nacional	25/12/2006
	Trámite	11
	Evento	379
	Actuación	430
	Oficio No.	14889

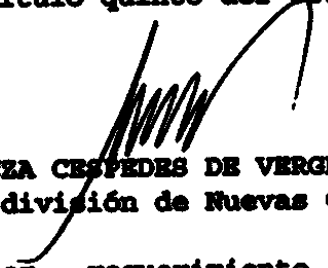
Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

2. Debe aclarar el capítulo reivindicatorio, por cuanto presenta diferentes capítulos y no especifica el capítulo a estudiar.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única No.10 de 2001.


ALIX CARMONA CESPÉDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 29 DIC. 2006
a alvarado