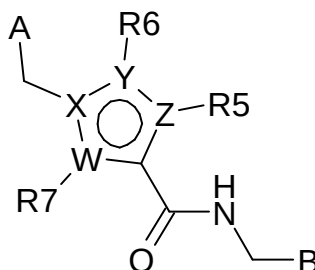


REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

CARACTERIZADO porque

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃;

o B se selecciona de entre benzotiofenilo, benzofuranilo, benzomorfolinilo y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo, dicho benzomorfolinilo o dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃;

W es C y X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;

R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, CH₂OCH₃, cicloalquilo, CN, -NR₈R₉, -NR₈COR₉ y CF₃; en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H;

R₇ es H;

A se selecciona de entre arilo y heteroarilo; en donde arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}-O$ -heteroarilo, aril^b, $-O$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$, OCF_3 y CF_3 ; y heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil, alcoxi, OH, OCF_3 , halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$, heteroarilo^b, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$ y CF_3 ;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H, metilo, etilo, n-propilo y isopropilo;

alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 10 átomos de carbono (C_1-C_{10}) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C_3-C_{10}); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C_1-C_6), OH, CN, CF_3 , $COOR_{10}$, $CONR_{10R11}$, flúor y NR_{10R11} ;

alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3-C_6); alquilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C_1-C_6), OH, CN, CF_3 , $COOR_{10}$, $CONR_{10R11}$ y flúor;

cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono;

alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1-C_6) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3-C_6); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF_3 , $CONR_{10R11}$, flúor y NR_{10R11} ;

arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}-O$ -heteroarilo, arilo^b, $-O$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, $-(CH_2)_{0-3}-NR_{10R11}$, OCF_3 y CF_3 ;

arilo^b es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, $-COOR_{10}$, $-CONR_{10R11}$, CF_3 y NR_{10R11} ;

heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR₈, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF₃, halo, CN, arilo, -(CH₂)₁₋₃-arilo, -(CH₂)₀₋₃-NR_{10R11}, heteroarilo^b, -COOR₁₀, -CONR_{10R11} y CF₃;

heteroarilo^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2 ó 3 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR₈, S y O; en donde heteroarilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, -(CH₂)₁₋₃-aril, -COOR₁₀, -CONR_{10R11}, CF₃ y NR_{10R11};

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo^b y heteroarilo^b o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque B se seleccionan de entre fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR_{8R9}, OCF₃, y CF₃; o B se seleccionan de entre benzotiofenilo, benzofuranilo, y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo o dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR_{8R9}, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, CARACTERIZADO porque B se seleccionan de entre fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo y piridilo,

cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR⁸, CONR⁸R⁹, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R⁸ y R⁹ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, CARACTERIZADO porque B se seleccionan de entre fenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, CF₃ y halo; en donde alquilo^b y alcoxi son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, CARACTERIZADO porque W es C y X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de tal manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, CARACTERIZADO porque W es C, X es N e Y y Z se seleccionan de C y N.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque A es fenilo sustituido con -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo o -(CH₂)₁₋₃-NR¹⁰R¹¹ y, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre alquilo, halo y CF₃; en donde alquilo, heteroarilo, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 1.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, CARACTERIZADO porque A es piridilo sustituido con heteroarilo^b o -NR¹⁰R¹¹ y, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre alquilo, halo y CF₃; en donde alquilo, heteroarilo^b, R¹⁰ y R¹¹ son como se definen en la reivindicación 1.

9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado de entre:

2-fluoro-3-metoxi-benzilamida de ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil]metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

3-ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(dimetilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-(difluorometil)fenil}metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-(difluorometil)-3-metoxifenil}metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-{{2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-acetamido-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluorometil)-6-fluorofenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluorometil)-5-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxifenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-carbamoil-6-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,5-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-6-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[(2-fluoro-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-etil-2-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(metoximetil)-N-[(3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluorometil)imidazole-4-carboxamida;

3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, CARACTERIZADO porque es seleccionado de entre:

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una composición farmacéutica, CARACTERIZADA porque comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque sirve para uso en medicina.

13. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, CARACTERIZADO porque sirve en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática.

14. Un método de tratamiento de una enfermedad o afección en donde está involucrada la actividad de la calicreína plasmática, CARACTERIZADO porque comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

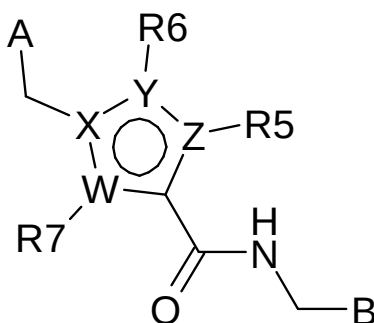
15. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 CARACTERIZADO porque sirve para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática.

16. El uso de la reivindicación 13, el método de la reivindicación 14 o un compuesto para uso según la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque, la enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática se seleccionan de entre deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer, síndrome del distrés respiratorio del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de la cirugía post operatorio.

17. El uso de la reivindicación 13, el método de la reivindicación 14 o un compuesto para uso según la reivindicación 15, CARACTERIZADO porque la enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática es la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I),



Fórmula (I)

en donde

B es fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃;

o B se selecciona de entre benzotiofenilo, benzofuranilo, benzomorfolinilo y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo, dicho benzomorfolinilo o dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de alquilo^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃;

W es C y X, Y y Z se seleccionan independientemente de C, N, O y S, de manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros;

R₅ y R₆ están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente entre H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halo, OH, arilo, heteroarilo, pirrolidinilo unido a N, piperidinilo unido a N, morfolinilo unido a N, piperazinilo unido a N, -NR₈R₉, CN, COOR₈, CONR₈R₉, -NR₈COR₉ y CF₃; en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H;

R₇ es H;

A se selecciona de entre arilo y heteroarilo; en donde arilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, -(CH₂)₀₋₃-O-heteroarilo, aril^b, -O-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-aril^b, -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo, -COOR₁₀, -

CONR10R11, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR10R11, OCF_3 y CF_3 ; y heteroarilo está sustituido con 1, 2 o 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquil, alcoxi, OH, OCF_3 , halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR10R11, heteroarilo^b, -COOR10, -CONR10R11 y CF_3 ;

R8 y R9 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

- 5 alquilo es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 10 átomos de carbono (C_1 - C_{10}) o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 10 átomos de carbono (C_3 - C_{10}); alquilo puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C_1 - C_6), OH, CN, CF_3 , COOR10, CONR10R11, flúor y NR10R11;

- 10 alquilo^b es un hidrocarburo lineal saturado que tiene hasta 6 átomos de carbono o un hidrocarburo ramificado saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_{3-6}); alquilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1 o 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre alcoxi(C_1 - C_6), OH, CN, CF_3 , COOR10, CONR10R11 y flúor;

cicloalquilo es un hidrocarburo monocíclico saturado de entre 3 y 6 átomos de carbono;

- 15 alcoxi es un hidrocarburo lineal unido a O de entre 1 y 6 átomos de carbono (C_1 - C_6) o un hidrocarburo ramificado unido a O de entre 3 y 6 átomos de carbono (C_3 - C_6); alcoxi puede estar opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre OH, CN, CF_3 , COOR10, CONR10R11, flúor y NR10R11;

- 20 arilo es fenilo, bifenilo o naftilo; arilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, metilendioxi, etilendioxi, OH, halo, CN, heteroarilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -O-heteroarilo, arilo^b, -O-arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo^b, $-(CH_2)_{1-3}$ -heteroarilo, -COOR10, -CONR10R11, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR10R11, OCF_3 y CF_3 ;

arilo^b es fenilo, bifenilo o naftilo, que puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, -COOR10, -CONR10R11, CF_3 y NR10R11;

- 25 heteroarilo es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, 1, 2, 3 o 4 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR8, S y O; heteroarilo puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, OCF_3 , halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -arilo, $-(CH_2)_{0-3}$ -NR10R11, heteroarilo^b, -COOR10, -CONR10R11 y CF_3 ;

- 30 heteroarilo^b es un anillo aromático monocíclico o bicíclico de 5, 6, 9 ó 10 miembros, que contiene, cuando es posible, , 2 ó 3 miembros de anillo seleccionados independientemente entre N, NR8, S y O; en donde

heteroarilo^b puede estar opcionalmente sustituido con 1, 2 ó 3 sustituyentes seleccionados independientemente entre alquilo, alcoxi, OH, halo, CN, arilo, $-(CH_2)_{1-3}$ -aril, -COOR₁₀, -CONR₁₀R₁₁, CF₃ y NR₁₀R₁₁;

R₁₀ y R₁₁ se seleccionan independientemente de H, alquilo, arilo^b y heteroarilo^b o R₁₀ y R₁₁ junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos forman un anillo heterocíclico de 4, 5, 6 o 7 miembros que contiene carbono, que opcionalmente contiene un heteroátomo adicional seleccionado entre N, S y O, que puede estar saturado o insaturado con 1 ó 2 enlaces dobles y que puede estar opcionalmente mono o disustituido con sustituyentes seleccionados de entre oxo, alquilo, alcoxi, OH, halo y CF₃;

y tautómeros, isómeros, estereoisómeros (incluyendo enantiómeros, diastereoisómeros y mezclas racémicas y no racémicas de los mismos), sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde B se seleccionan de entre fenilo sustituido con 1 a 4 sustituyentes seleccionados entre alquilo^b, alcoxi, OH, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃, y CF₃; o B se seleccionan de entre benzotiofenilo, benzofuranilo, y un anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros que contiene uno o dos heteroátomos seleccionados de entre N, O y S; en donde dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros puede ser aromático o no aromático; y en donde dicho benzotiofenilo, dicho benzofuranilo o dicho anillo heterocíclico de 5 ó 6 miembros está sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, OH, oxo, halo, CN, heteroarilo, COOR₈, NHCOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde B se seleccionan de entre fenilo, tiofenilo, benzotiofenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, halo, CN, COOR₈, CONR₈R₉, OCF₃ y CF₃; en donde alquilo^b, alcoxi, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde B se seleccionan de entre fenilo y piridilo, cada uno sustituido con 1 a 3 sustituyentes seleccionados de entre alquilo^b, alcoxi, CF₃ y halo; en donde alquilo^b y alcoxi son como se definen en la reivindicación 1.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde W es C y X, Y y Z se seleccionan independientemente de C y N, de tal manera que el anillo que contiene W, X, Y y Z es un heterociclo aromático de cinco miembros.

5 6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en donde W es C, X es N e Y y Z se seleccionan de C y N.

10 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde R5 y R6 están independientemente ausentes o se seleccionan independientemente de H, CH₂OCH₃, cicloalquilo, -NR₈R₉, -NR₈COR₉, CN y CF₃; en donde cicloalquilo, R₈ y R₉ son como se definen en la reivindicación 1; y en donde al menos uno de R₅ y R₆ está presente y no es H.

15 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde A es fenilo sustituido con -(CH₂)₁₋₃-heteroarilo o -(CH₂)₁₋₃-NR₁₀R₁₁ y, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre alquilo, halo y CF₃; en donde alquilo, heteroarilo, R₁₀ y R₁₁ son como se definen en la reivindicación 1.

20 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en donde A es piridilo sustituido con heteroarilo^b o -NR₁₀R₁₁ y, opcionalmente, 1 ó 2 sustituyentes adicionales seleccionados independientemente entre alquilo, halo y CF₃; en donde alquilo, heteroarilo^b, R₁₀ y R₁₁ son como se definen en la reivindicación 1.

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, seleccionado de entre:

abajo:

2-fluoro-3-metoxi-benzilamida de ácido 3-amino-1-[4-(2-oxo-2H-piridin-1-ilmetil)-benzil]-1H-pirazol-4-carboxílico;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(4-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{3-cloro-2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-1-({4-[(4-metilpirazol-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-fluoro-4-metoxipiridin-2-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-1-benzotiofen-3-il)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(trifluorometil)pirazol-4-carboxamida;

3-ciclopropil-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3,6-dimetoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(dimetilamino)-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-4-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-(difluorometil)fenil}metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{{2-(difluorometil)-3-metoxifenil}metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-{{2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil}metil}-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-acetamido-N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-cloro-2,6-difluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(5-cloro-2-cianofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-ciano-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[5-metoxi-2-(trifluorometil)fenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[2-(difluorometil)-6-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[2-(difluorometil)-5-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[2-(difluorometil)-6-fluoro-3-metoxifenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-carbamoil-6-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-carbamoil-5-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[3-(difluorometoxi)-2-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-{[2-(difluorometoxi)-6-fluorofenil]metil}-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,5-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-6-metilfenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(6-cloro-2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[(2-fluoro-3-hidroxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(3-etil-2-fluorofenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-(metoximetil)-N-[(3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-3-(metoximetil)-1-({4-[(4-metil-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2,6-difluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(5-fluoro-2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-3-(metoximetil)pirazol-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-2-metil-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)imidazole-4-carboxamida;

N-[(2-fluoro-3-metoxifenil)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)-2-(trifluorometil)imidazole-4-carboxamida;

3-amino-N-[(7-cloro-4-metil-2,3-dihidro-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida;

3-amino-N-[(7-cloro-3,4-dihidro-2H-1,4-benzoxazin-2-il)metil]-1-({4-[(2-oxopiridin-1-il)metil]fenil}metil)pirazol-4-carboxamida

y sales y solvatos farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

5 12. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en medicina.

13. El uso de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 en la elaboración de un medicamento para el tratamiento o prevención de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática.

10

14. Un método de tratamiento de una enfermedad o afección en donde está involucrada la actividad de la calicreína plasmática, el que comprende la administración a un sujeto en necesidad del mismo una cantidad terapéuticamente efectiva de un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10.

15

15. Un compuesto como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para uso en un método de tratamiento de una enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática.

20 16. El uso de la reivindicación 13, el método de la reivindicación 14 o un compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde, la enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína plasmática se seleccionan de entre deterioro de la agudeza visual, retinopatía diabética, edema macular diabético, angioedema hereditario, diabetes, pancreatitis, hemorragia cerebral, nefropatía, cardiomiopatía, neuropatía, enfermedad inflamatoria del intestino, artritis, inflamación, shock séptico, hipotensión, cáncer,
25 síndrome del distrés respiratorio del adulto, coagulación intravascular diseminada, cirugía de bypass cardiopulmonar y sangrado de la cirugía post operatorio.

17. El uso de la reivindicación 13, el método de la reivindicación 14 o un compuesto para uso según la reivindicación 15, en donde la enfermedad o afección en la que está involucrada la actividad de la calicreína

plasmática es la permeabilidad vascular de la retina asociada con la retinopatía diabética y el edema macular diabético.