Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

P.C.T.

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

21 **EXPEDIENTE No** 07002861

54 **TITULO** COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y METODOS"

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A61K 31/506

71 **SOLICITANTE** CYTOKINETICS, INC

DOMICILIO SAN FRANCISCO, ESTADO DE CALIFORNIA, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74 **APODERADO** ALICIA HOYOS PICAVERTE
T P 53215

22 **BOGOTA, D C,** 12 ENE 2007

(FORMA P 10)

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-002861- -00000-0000
Fec: 2007-01-12 15:46:09 Dep: 2020 NUECREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Ene: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 338

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

① ☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

② **SOLICITANTE (71)**	Nombre: **CYTOKINETICS, INC.** Dirección: 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, Estados Unidos de América. Nacionalidad o Domicilio: San Francisco, Estado de California, Estados Unidos de América. Lugar de Constitución: Estado de Delaware, Estados Unidos de América Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
③ **REPRESENTANTE O APODERADO**	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jlicco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
④ **INVENTOR(ES) (72)**	Nombre: MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex; LU, Pu-Ping; KRAYNACK, Erica; TOCHIMOTO, Todd; MORGANS, David. Dirección: 1206 Rimer Drive, Moraga, California 94556; 2025 Stockton Street, #3, San Francisco, California 94133; 1110 Polynesia Drive #108, Foster City, California 94404; 2 Ridgewood Court, Belmont, California 94002; 1016 Gull Avenue, Foster City, California 94404 y 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, California 94024. Nacionalidad o Domicilio: Estados Unidos de América.	

⑤ **PCT (86)**
Solicitud Internacional No. PCT/US2005/021100 Fecha: 16/06/05
Publicación Internacional No. WO 2006/009726 A2 Fecha: 26/01/06

⑥ **Título (54) "COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"**

⑦ **Clasificación Internacional (51)** A61K 31/506

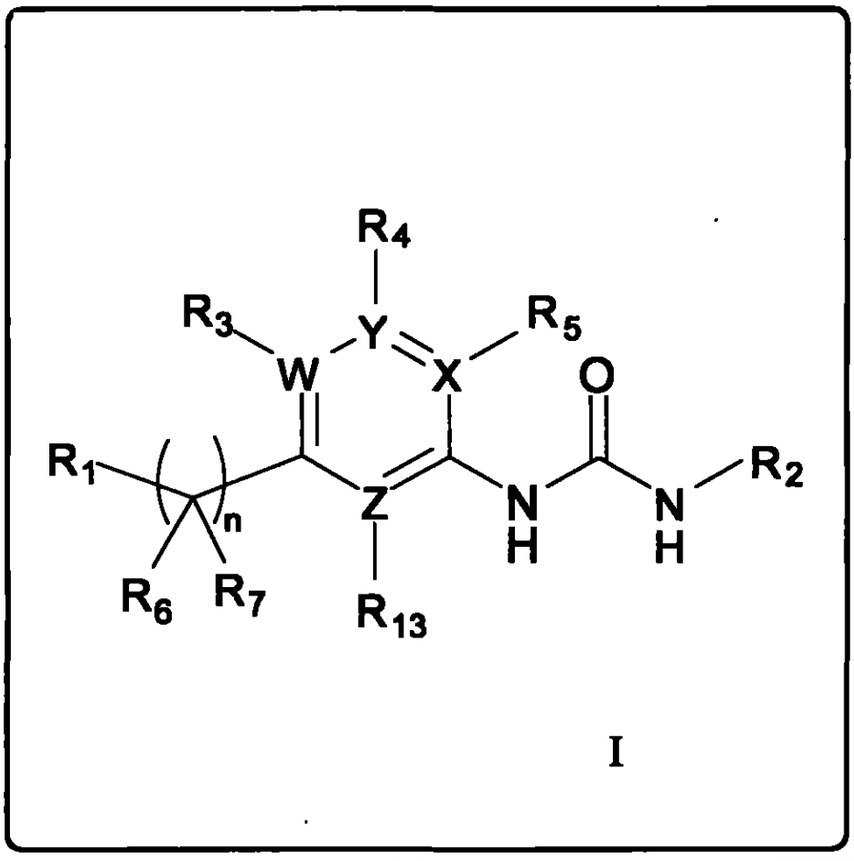
⑧ **Prioridad**	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
SI ☒ NO ☐	US	17/06/04	60/581,197

⑨ **Comprobante de Pago No.** 07-1.076 **Fecha:** 05-01-07

(10) ANEXOS

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] 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)
- [x] 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.
- [x] 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.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción y Opinión Escrita con su traducción.

(11) FIGURA CARACTERISTICA:



I

(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
Rad: 07-002861- -00000-0000
Fec: 2007-01-12 16:48:09 Dep: 2020 NUEGREACIONES
Tra: 11 PATENTEIYII
Cre: 378 FABRICACIONALI
Act 411 PRESENTACION Folios: 358

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 1,076
FECHA : ENERO 5 DE 2007

***** C O N S I G N A C I O N *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	44293368	05/01/2007	6,892,200.00

***** C O N C E P T O *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL : $	482,000.00

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS 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 esta 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. 2003-09-08-517
DE UN DOCUMENTO PRESENTADO EN INGLES

PODER

Legalización de un Poder, documento escrito en inglés y en español.

Certificado Notarial (Sociedad), documento también escrito en inglés y en español.

LINDA PHILLIPS
Comisión # 1497764
Notario Público – California
Condado de Santa Clara
Mi Comisión Expira el 26 de julio de 2008

Estado de California

Secretario de Estado

APOSTILLA

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

1. País: Estados Unidos de América
   Este documento público
2. ha sido firmado por Linda Phillips
3. actuando como Notario Público, Estado de California
4. lleva el sello/estampilla de Linda Phillips, Notario Público, Estado de California

CERTIFICADO

5. en Sacramento, California
6. el día 16 de febrero de 2005
7. por el Sub-Secretario de Estado, Estado de California
8. No. 227768

TRADUCTORA OFICIAL
3177/03 MINJUSTICIA
ITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

4



NO SE ASUME
RESPONSABILIDAD DEL TEXTO

2005 MAR -3 A 9:17

JEFE DE LEGALIZACIONES
SANTAFE DE BOGOTA D.C.

5

9. Sello/Estampilla
El Gran Sello del Estado de California

10. Firma: (ilegible)
Kevin Shelley
Secretario de Estado
Por: (firma: ilegible)

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 2 de marzo de 2005, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 del 15 de agosto de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia

TRADUCTORA OFICIAL
Res. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

6

JOSE LLOREDA CAMACHO & CO.
84-114.469

6

Los abajo firmados,

Cytokinetics, Inc.
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América.

con domicilio en

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
Estados Unidos de America.

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 6o., 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 les 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, 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 en caso de producirse oposición, pasando los antecedentes a los tribunales, quedan facultados para tomar intervención como demandantes o demandados ante los jueces que sean competentes, pudiendo transar, someter a árbitros, desistir, percibir 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 23 Diciembre, 2004.

The undersigned,

Cytokinetics, Inc.
A Corporate organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America.
domiciled at

280 East Grand Avenue
South San Francisco, California 94080
United States of America

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, 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 and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or 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, 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 in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, 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 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 appointed may do for our benefit.

04 MAR 2005

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply 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 Jay K Trautman

Date: 12/23/2004

6

7

State of California

SECRETARY OF STATE

APOSTILLE

(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

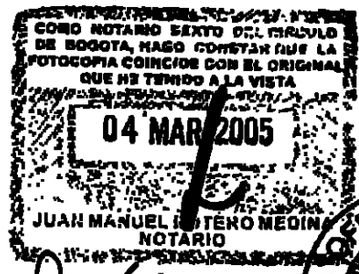
1. *Country: United States of America*
   This public document
2. *has been signed by Linda Phillips*
3. *acting in the capacity of Notary Public, State of California*
4. *bears the seal/stamp of Linda Phillips, Notary Public, State of California*

CERTIFIED

5. *At Sacramento, California*
6. *the 16th day of February 2005*
7. *by Deputy Secretary of State, State of California*
8. *No. 227768*
9. *Seal/Stamp:*



10. Signature





Kevin Shelley

KEVIN SHELLEY
Secretary of State

BY _____

NP-24 A (REV. 1-03) OBP 03 74700

7

4

CERTIFICADO NOTARIAL (SOCIEDAD)

Estados Unidos de América
Estado de California {ss
Condado de San Mateo

Hoy 23 de Diciembre de 2004, compareció Jay K. Trautman, a quien conozco y de quien me consta que firmó el anterior documento, y quien debidamente juramentado declaró y dijo que él es Vice Presidente de Tecnología de Cytokinetics Inc. la compañía nombrada en el documento que antecede, una sociedad debidamente organizada y existente conforme a las leyes del Estado de Delaware, Estados Unidos de América, domiciliada en la ciudad de South Sn. Franc Condado de San Mateo, Estado de California, Estados Unidos de América, legalmente constituida para un período de duración que aún no ha terminado, que ejerce su objeto social; conforme a las leyes del Estado de Californinia, Estados Unidos de América; que el declarante está 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 Dover, Estado de Delaware, con fecha 5 Agosto, 1997 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).

NOTARIAL CERTIFICATE (CORPORATION)

United States of America
State of California {ss
County of San Mateo

On this 23 day of December, 2004, personally came Jay K. Trautman, 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 Vice President, Technology of Cytokinetics, Inc., the company named within, a Corporation organized and existing under the laws of the State of Delaware, United States of America, domiciled at the City of South San Francisco County of San Mateo, State of California, United States of America, legally constituted for a period of tenure not yet expired, which exercises its corporate purposes according to the laws of the State of California, United States of America; 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 Dover, State of Delaware, under date of August 5, 1997, 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.

Linda Phillips, Notary Public

LINDA PHILLIPS
Commission # 1497764
Notary Public - California
Santa Clara County
My Comm. Expires Jul 26, 2008

COMO NOTARIO SEXTO DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
04 MAR 2005
JUAN MANUEL BOTERO MEDINA
NOTARIO

B

9

FORMATO DE DIGITALIZACION
RELACION DE ANEXOS

Royal Technologies S.A.

Item	Expediente No	07002861 No de Unidades	No de Folio
1	CD		
2	DVD		
3	REVISTA		
4	LIBRO		
5	PERIODICO		
6	DISQUETES		
7	SOBRE DE MANILA	1	✓
8	SOBRE BLANCO TAMAÑO CARTA		
9	SOBRE BLANCO TAMAÑO OFICIO		
10	OTROS:		

Observaciones: alte final

10

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

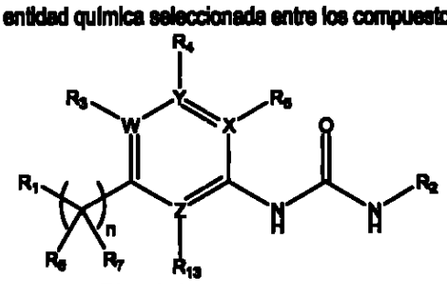
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 31/506
(22) Fecha de solicitud: 12-01-07	(71)Solicitante(s) CYTOKINETICS, INC.
(30) Prioridad (31) *No. Prioridad* (32) *Fecha* (33) *País* 60/581,197 17-06-04 US	(72) Inventor(es) MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex; LU, Pu-Ping; KRAYNACK, Erica; TOCHIMOTO, Todd y MORGANS, David.
	(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE
(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-01-07 (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: 16/06/05 No. de solicitud *PCT/US2005/021100*	(87) Publicación Internacional Fecha: 26/01/06 N° publicación: *WO 2006/009726 A2*
(54) Título: **"COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"**	

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número 1:

Por lo menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

y sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, en la que
W, X, Y y Z son independientemente –C= o –N=, siempre que no más de dos de W, X, Y y Z sean –N=;
n es uno, dos o tres;
R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando W es –C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;
R_4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Y es –C=, y R_4 está ausente cuando Y es –N=; y
R_5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando X es –C=, y R_5 está ausente cuando X es –N=;
R_{13} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Z es –C=, y R_{13} está ausente cuando Z es –N=; y;
R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incorpora uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

10

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

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

PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL __

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12/01/07

(51) Clasificación Internacional : A61K 31/506

(71)Solicitante(s) CYTOKINETICS, INC

(72) Inventor(es) MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex; LU, Pu-Ping; KRAYNACK, Erica; TOCHIMOTO, Todd y MORGANS, David.

(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	32) *Fecha*	(33) *País*
	60/581,197	17-06-04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17-01-07

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 16/06/05
No. de solicitud *PCT/US2005/021100*

(87) Publicación internacional
Fecha: 26/01/06
N° publicación: *WO 2006/009726 A2*

(54) Título: "COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
TARJETA ARCHIVO TEMATICO

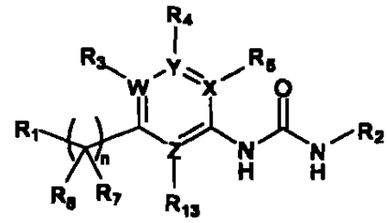
PATENTE DE INVENCION ___ PCT _X_ MODELO DE UTILIDAD ___ DISEÑO INDUSTRIAL

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud: 12/01/07
(51) Clasificación Internacional : A61K 31/506
(71) Solicitante(s) CYTOKINETICS, INC.
(72) Inventor(es) MORGAN, Bradley P.; MUCI, Alex; LU, Pu-Ping; KRAYNACK, Erica; TOCHIMOTO, Todd y MORGANS, David.
(74) Apoderado: ALICIA LLOREDA RICAURTE

(30) Prioridad	(31) *No. Prioridad*	(32) *Fecha*	(33) *País*
	60/581,197	17/06/04	US

(85) Fecha límite inicio fase nacional: 17/01/07
(86) Datos relativos a la presentación de la solic. PCT
Fecha de presentación de la solicitud: 16/06/05
No. de solicitud *PCT/US2005/021100*

(87) Publicación Internacional:
Fecha: 26/01/06
No. Publicación : WO 2006/009726 A2

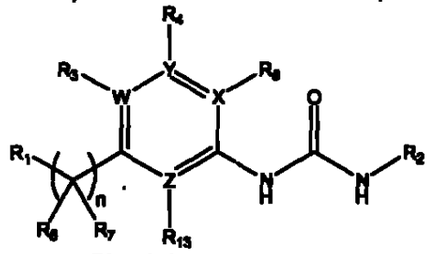


I

(54) Título: **"COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS"**

(57) Resumen:
Reivindicación número 1:

Por lo menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

y sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, en la que
W, X, Y y Z son *independientemente* –C= *o* –N=, *siempre que no más* de dos de W, X, Y y Z sean –N=;
n es uno, dos o tres;
R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;
R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,
R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando W es –C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;
R_4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Y es –C=, y R_4 está ausente cuando Y es –N=; y
R_5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando X es –C=, y R_5 está ausente cuando X es –N=;
R_{13} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Z es –C=, y R_{13} está ausente cuando Z es –N=; y;
R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incorpora uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

13

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente 9367.114-304	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver Notificación o Transmisión del Reporte de Búsqueda Internacional (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/US05/21100	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 16 de Junio de 2005 (16.06.2005)	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 17 de Junio de 2004 (17.06.2004)
Solicitante CYTOKINETICS, INC.		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 3 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al lenguaje, la búsqueda internacional se llevó a cabo según las bases de:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó,

☐ una traducción de la solicitud internacional a ———, el cual es el lenguaje de una traducción proporcionada para las propósitos de la búsqueda internacional (Reglas 13.3(a) y 23.1(b)).

b. ☐ Respecto a una secuencia de ácido nucleótido y/o amino revelado en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse (Ver Casilla II).

3. ☐ Falta unidad de invención (ver Casilla III).

4. Respecto al título,

☐ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☒ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:
Derivados de úrea sustituidos para tratar enfermedades cardiacas

5. Respecto al resumen,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro III. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los dibujos, ———————

a. La figura de los dibujos que se publicará con el resumen es la Figura No.

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☐ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/21100

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 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.:

porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

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 No.: 17, 19, 25-40 y 47-60

porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Norma 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 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

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante y, si es el caso, el pago de un derecho de protesta.

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estaban acompañados por la protesta del solicitante pero el derecho de protesta que aplica no fue pagado dentro del límite de tiempo especificado en la invitación.

☐ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estaba acompañado de ninguna protesta.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/US05/21100

A. CLASIFICACION DE MATERIA
IPC: A61K 31/40(2006.01), 31/42(2006.01), 31/44(2006.01); C07D 401/02(2006.01), 401/04(2006.01), 401/12(2006.01)

USPC: 544/331;546/276.4; 548/240; 514/256, 340, 378, 408

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

U.S. : 544/331; 546/276.4; 548/240; 514/256, 340, 378, 408

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados
NINGUNA

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

Búsqueda en línea Cas para los compuestos de fórmula estructural (I), (ia) y (Ib)

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	US 5,547,966 A (ATWEL et al.) 20 de Agosto de 1996 (20.08.1996), columna 1, líneas 5-55, columna 8, líneas 21-24, Ejemplo 3, Ejemplo 6, Ejemplo 8.	1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24, 41, 42

☐ 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

'P' 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

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
10 de Julio de 2006 (10.07.2006)	02 de Agosto de 2006
Nombre y dirección de correo de ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No. (571) 273-3201	**Funcionario autorizado** EBENEZER SACREY Teléfono No. (571) 272-1600

Si Case 09367.0114-00140

16

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference 9367.114-304	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US05/21100	International filing date (*day/month/year*) 16 June 2005 (16.06.2005)	(Earliest) Priority Date (*day/month/year*) 17 June 2004 (17.06.2004)
Applicant CYTOKINETICS, INC.		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 3 sheets.

☒ *It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.*

1. **Basis of the Report**
   a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of:
      ☒ 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))
   b. ☐ With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, see Box No. I.
2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box No. II)
3. ☐ Unity of invention is lacking (See Box No. III)
4. With regard to the title,
   ☐ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

Substituted Urea derivatives for treating Cardiac diseases

5. With regard to the abstract,
   ☒ the text is approved as submitted by the applicant.
   ☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.
6. With regard to the drawings,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      ☐ as suggested by the applicant.
      ☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure.
      ☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention.
   b. ☐ none of the figures is to be published with the abstract.

16

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/21100

17

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.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

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.: 17,19,25-40 and 47-60
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 additional fees, this Authority did not invite payment of any additional fees.
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.

17

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US05/21100

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC: A61K 31/40(2006.01),31/42(2006.01),31/44(2006.01);C07D 401/02(2006.01),401/04(2006.01),401/12(2006.01)

USPC: 544/331;546/276.4;548/240;514/256,340,378,408
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)
U.S. : 544/331;546/276.4;548/240;514/256,340,378,408

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
NONE

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
Cas online search for the compounds of structural formulae (I), (Ia) and (Ib)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5,547,966 A (ATWEL et al.) 20 August 1996 (20.08.1996), column 1, lines 5-55, column 8, lines 21-24, Example 3, Example 6, Example 8.	1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24, 41, 42

☐ 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

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

"L" document which may throw doubts on priority claim(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

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
10 July 2006 (10.07.2006)	02 AUG 2006
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	Authorized officer EBENEZER SACKEY F. Roberts for Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
26 de Enero de 2006 (26.01.2006)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2006/009726 A2

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:
A61K 31/506 (2006.01) A61K 31/40 (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) C07D 413/02 (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) C07D 403/02 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/US2005/021100

(22) Fecha de Registro Internacional: 16 de Junio de 2005 (16.06.2005)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/581,197 17 de Junio de 2004 (17.06.2004) US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): CYTOKINETICS, INC. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventores; e
(75) Inventores/Solicitantes (para Estados Unidos de América solamente): MORGAN, Bradley P. [US/US]; 1206 Rimer Drive, Moraga, California 94556 (US). MUCI, Alex [US/US]; 2025 Stockton Street, #3, San Francisco, California 94133 (US). LU, Pu-Ping [CA/US]; 1110 Polynesia Drive #108, Foster City, California 94404 (US). KRAYNACK, Erica [US/US]; 2 Ridgewood Court, Belmont, California 94002 (US). TOCHIMOTO, Todd [US/US]; 1016 Gull Avenue, Foster City, California 94404 (US). MORGANS, David [US/US]; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, California 94024 (US)

(74) Agentes: GARRETT, Arthur S. et al.; FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, L.L.P., 901 New York Avenue, NW, Washington, D.C. 20001-4413 (US).

(81) Estados Designados (nacionales): (A menos que se indique lo contrario 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 (regionales): (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección Regional disponible): Patente ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente Euroasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Patente 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), Patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicada:
- sin *reporte de búsqueda internacional y para ser republicado a la recepción de ese reporte*

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

(54) Título: "COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y METODOS"

(57) Resumen: Ciertos derivados de urea sustituidos modulan selectivamente el sarcómero cardiaco, por ejemplo potenciando la miosina cardiaca, y son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sistólica, incluyendo la insuficiencia cardiaca congestiva.

SACONO 09367.0114-00140

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

PCT

(43) International Publication Date
26 January 2006 (26.01.2006)

(10) International Publication Number
WO 2006/009726 A2

(51) International Patent Classification:
A61K 31/506 (2006.01) *A61K 31/40* (2006.01)
A61K 31/4439 (2006.01) *C07D 413/02* (2006.01)
A61K 31/42 (2006.01) *C07D 403/02* (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/US2005/021100

(22) International Filing Date: 16 June 2005 (16.06.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/581,197 17 June 2004 (17.06.2004) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: CYTOKINETICS, INC. [US/US]; 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080 (US).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: MORGAN, Bradley P. [US/US]; 1206 Rimer Drive, Moraga, California 94556 (US). MUCI, Alex [US/US]; 2025 Stockton Street, #3, San Francisco, California 94133 (US). LU, Pu-Ping [CA/US]; 1110 Polynesia Drive #108, Foster City, California 94404 (US). KRAYNACK, Erica [US/US]; 2 Ridgewood Court, Belmont, California 94002 (US). TOCHIMOTO, Todd [US/US]; 1016 Gull Avenue, Foster City, California 94404 (US). MORGANS, David [US/US]; 781 Vista Grande Avenue, Los Altos, California 94024 (US).

(74) Agents: GARRETT, Arthur S. et al.; FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL, P, 901 New York Avenue, NW, Washington, DC 20001-4413 (US).

(81) 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.

(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).

Published:
— *without international search report and to be republished upon receipt of that report*

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.

WO 2006/009726 A2

(54) Title: COMPOUNDS, COMPOSITIONS AND METHODS

(57) Abstract: Certain substituted urea derivatives selectively modulate the cardiac sarcomere, for example by potentiating cardiac myosin, and are useful in the treatment of systolic heart failure including congestive heart failure.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para:	**PCT**
ARTHUR S. GARRETT FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL 901 NEW YORK AVENUE, NW WASHINGTON, DC 20001-4413	**OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) 2 de Agosto de 2006	
Registro de referencia del solicitante o agente 9367.114-304	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/US05/21100	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 16 de Junio de 2005 (16.06.2005)	Fecha de prioridad (día/mes/año) 17 de Junio de 2004 (17..06.2004)
Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC IPC: Por favor ver hoja a continuación USPC: 544/331;546/276.4; 548/240; 514/256; 514/340; 514/378; 514/408		
Solicitante CYTOKINETICS, INC.		

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

- ☒ Casilla No. I Bases de la opinión
- ☐ 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 la Regla 43*bis*.1(a)(i) 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

2. **ACCIONES FUTURAS**

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA/US	Fecha de terminación de esta opinión	Funcionario Autorizado
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsímile No. (571) 273-3201	10 de Julio de 2006 (10.07.2006)	EBENEZER SACKEY Teléfono No. (571 272-1600

Forma PCT/ISA/237 (carátula) (Abril 2005)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al lenguaje, esta opinión se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en ———— el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier nucleótido y/o secuencia aminoácida revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

☐ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

☐ en formato escrito
☐ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

☐ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☐ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

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

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un nivel inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,

☒ reivindicaciones Nos. 17, 19, 25-40 y 47-60

porque:

☐ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere un examen preliminar internacional (*especifique):*

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) de dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique):*

☒ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos. 17, 19, 25-40 y 47-60 son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa. (especificar):
porque son reivindicaciones dependientes y no están redactadas de acuerdo con la segunda y tercera frases de ña Regla 6.4(a) del PCT.

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ Una opinión no puede ser dada sin la lista de secuencias; el solicitante no lo hizo en el tiempo límite prescrito:

☐ Proporciona una lista de secuencias que cumpla con el estándar provisto por el anexo C de las instrucciones administrativas, y dicha lista no estaba disponible para la autoridad de búsqueda internacional en una forma o manera no aceptable para esto.

☐ Proporciona una lista de secuencias en forma electrónica que cumpla con el estándar provisto por el anexo C de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la autoridad de búsqueda internacional en una forma o manera no aceptable para esto.

☐ Paga el costo por el requerimiento de una lista de secuencias en respuesta a la invitación bajo las reglas 13ter.1(a) o (b)

☐ Una opinión valida no puede ser formada sin las tablas relacionadas a la lista de secuencias; el solicitante no proporcionó, en el tiempo prescrito, dichas tablas en forma electrónica que cumple con los requerimientos provistos por el anexo C-bis de las instrucciones administrativas y dicha lista no estaba disponible para la autoridad de búsqueda internacional en una forma o manera no aceptable para esto.

☐ las tablas relacionadas con el nucleótido y/o lista de secuencia aminoácida, si están en formato legible por computador únicamente, no cumplen con los requerimientos técnicos proporcionados en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver la hoja separada para más detalles

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud internacional No. PCT/US05/221100

V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Afirmación

Novedad (N)	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	SI
	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	NO
Nivel inventivo(IS)	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	SI
	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	NO
Aplicabilidad industrial (IA)	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	SI
	Reivindicaciones	Por favor vea hoja a continuación	NO

2. Citas y Explicaciones

Las reivindicaciones 1, 3, 9, 12,14-16, 18, 20-24, 41 y 42 carecen de novedad de acuerdo con el Artículo 33(2) del PCT, al haber sido anticipadas por Atwel y cols., (Patente de Estados Unidos número 5,547,966). Los solicitantes reivindican compuestos, composición y métodos de uso de dichos compuestos en el tratamiento de varias enfermedades del corazón.
Atwel y cols., revelan compuestos, composición y métodos de uso de dichos compuestos que son idénticos. Ver columna 1, líneas 5-55, columna 8, líneas 21-24, Ejemplo 1, Ejemplo 2, Ejemplo 3 y reivindicación 4.

Las reivindicaciones 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 y 61 cumplen con los criterios establecidos en los Artículos 33(2)-(3) del PCT, porque el arte previo no enseña ni sugiere levemente la invención reivindicada.

Las reivindicaciones 1-16, 18, 20-24, 41-46 y 61 cumplen con los criterios establecidos en el Artículo 33(4) del PCT, y por lo tanto tienen aplicabilidad industrial porque la materia objeto reivindicada puede ser hecha o usada en la industria.

OPINIÓN ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL	Solicitud Internacional No. PCT/US05/21100 25

Casilla Suplementaria

en caso de que el espacio en cualquiera de las casillas anteriores no sea suficiente

Continuación de IPC:

C07D 401/02(2006.01), 401/04(2006.01), 401/12(2006.01); A61K 31/40(2006.01), 31/42(2006.01), 31/44(2006.01)

V.1. Declaraciones Razonadas:

La opinión acerca de Novedad fue positiva (SI) con respecto a las reivindicaciones 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 y 61.

La opinión acerca de Novedad fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones 1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24, 41 y 42

La opinión acerca de Nivel Inventivo fue positiva (SI) con respecto a las reivindicaciones 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 y 61.

La opinión acerca de Nivel Inventivo fue negativa (No) con respecto a las reivindicaciones 1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24 y 42.

La opinión acerca de Aplicabilidad Industrial fue positiva (SI) con respecto a las reivindicaciones 1-16, 18, 20-24, 41-46 y 61

La opinión acerca de Aplicabilidad Industrial fue negativa (No) con respecto a NINGUNA reivindicación.

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:
ARTHUR S. GARRETT
FINNEGAN, HENDERSON, FARABOW, GARRETT & DUNNER, LL
901 NEW YORK AVENUE, NW
WASHINGTON, DC 20001-4413

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing (*day/month/year*)	02 AUG 2006
Applicant's or agent's file reference 9367.114-304	FOR FURTHER ACTION See paragraph 2 below

International application No.	International filing date (*day/month/year*)	Priority date (*day/month/year*)
PCT/US05/21100	16 June 2005 (16.06.2005)	17 June 2004 (17.06.2004)

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC: Please See Continuation Sheet
USPC: 544/331;546/276.4;548/240;514/256;514/340;514/378;514/408

Applicant

CYTOKINETICS, INC.

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I — Basis of the opinion
- ☐ 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 Rule 43*bis*.1(a)(i) 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

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA/ US	Date of completion of this opinion	Authorized officer
Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1450 Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. (571) 273-3201	10 July 2006 (10.07.2006)	EBENEZER SACKEY Telephone No. (571) 272-1600

Form PCT/ISA/237 (cover sheet) (April 2005)

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/21100

27

Box No. I Basis of this opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

☒ 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)).

2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

a. type of material

☐ a sequence listing

☐ table(s) related to the sequence listing

b. format of material

☐ on paper

☐ in electronic form

c. time of filing/furnishing

☐ contained in the international application as filed.

☐ filed together with the international application in electronic form.

☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

WRITTEN PINION F THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/21100

28

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. 17,19,25-40 and 47-60

because:

☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

☐ 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. 17,19,25-40 and 47-60 are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of PCT Rule 6.4(a).

☐ 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 Searching 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 Searching 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 13*ter*.1(a) or (b).

☐ 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 Searching 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 Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details.

29

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/21100

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 *bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO
Inventive step (IS)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	Please See Continuation Sheet	YES
	Claims	Please See Continuation Sheet	NO

2. Citations and explanations:

Claims 1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24, 41 and 42 lack novelty under PCT Article 33(2) as being anticipated by Atwal et al., (U.S.Patent number 5,547,966). Applicants claim compounds, composition and methods of using the said compounds in treating various heart diseases.
Atwal et al., discloses identical compounds, composition and methods of using the said compounds. See column 1, lines 5-55, column 8, lines 21-24, Example 1, Example 2, Example 3 and claim 4.

Claims 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 and 61 meet the criteria set out in PCT Article 33(2)-(3), because the prior art does not teach or fairly suggest the claimed invention.

Claims 1-16, 18, 20-24, 41-46 and 61 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

29

WRITTEN PINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

International application No.
PCT/US05/21100

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

Continuation of IPC:
C07D 401/02(2006.01),401/04(2006.01),401/12(2006.01);A61K 31/40(2006.01),31/42(2006.01),31/44(2006.01)

V.1. Reasoned Statements:
The opinion as to Novelty was positive (Yes)with respect to claims 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 and 61
The opinion as to Novelty was negative (No) with respect to claims 1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24, 41 and 42
The opinion as to Inventive Step was positive (Yes)with respect to claims 2, 4-8, 10, 11, 13, 43-46 and 61
The opinion as to Inventive Step was negative(NO) with respect to claims 1, 3, 9, 12, 14-16, 18, 20-24 and 42
The opinion as to Industrial Applicability was positive (YES) with respect to claims 1-16, 18, 20-24, 41-46 and 61
The opinion as to Industrial Applicability was negative(NO) with respect to claims NONE

NOTES T FORM PCT/ISA/220

These Notes are intended to give the basic instructions concerning the filing of amendments under Article 19. The Notes are based on the requirements of the Patent Cooperation Treaty, the Regulations and the Administrative Instructions under that Treaty. In case of discrepancy between these Notes and those requirements, the latter are applicable. For more detailed information, see also the *PCT Applicant's Guide*, a publication of WIPO.

In these Notes, "Article," "Rule" and "Section" refer to the provisions of the PCT, the PCT Regulations and the PCT Administrative Instructions, respectively.

INSTRUCTIONS CONCERNING AMENDMENTS UNDER ARTICLE 19

The applicant has, after having received the international search report and the written opinion of the International Searching Authority, one opportunity to amend the claims of the international application. It should however be emphasized that, since all parts of the international application (claims, description and drawings) may be amended during the international preliminary examination procedure, there is usually no need to file amendments of the claims under Article 19 except where, e.g. the applicant wants the latter to be published for the purposes of provisional protection or has another reason for amending the claims before international publication. Furthermore, it should be emphasized that provisional protection is available in some States only (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, Annexes B1 and B2).

The attention of the applicant is drawn to the fact that amendments to the claims under Article 19 are not allowed where the International Searching Authority has declared, under Article 17(2), that no international search report would be established (see *PCT Applicant's Guide*, Volume I/A, paragraph 296).

What parts of the international application may be amended ?

Under Article 19, only the claims may be amended.

During the international phase, the claims may also be amended (or further amended) under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority. The description and drawings may only be amended under Article 34 before the International Preliminary Examining Authority.

Upon entry into the national phase, all parts of the international application may be amended under Article 28 or, where applicable, Article 41.

When ? Within 2 months from the date of transmittal of the international search report or 16 months from the priority date, whichever time limit expires later. It should be noted, however, that the amendments will be considered as having been received on time if they are received by the International Bureau after the expiration of the applicable time limit but before the completion of the technical preparations for international publication (Rule 46.1).

Where not to file the amendments ?

The amendments may only be filed with the International Bureau and not with the receiving Office or the International Searching Authority (Rule 46.2).

Where a demand for international preliminary examination has been/is filed, see below.

How ? Either by cancelling one or more entire claims, by adding one or more new claims or by amending the text of one or more of the claims as filed.

A replacement sheet must be submitted for each sheet of the claims which, on account of an amendment or amendments, differs from the sheet originally filed.

All the claims appearing on a replacement sheet must be numbered in Arabic numerals. Where a claim is cancelled, no renumbering of the other claims is required. In all cases where claims are renumbered, they must be renumbered consecutively (Section 205(b)).

The amendments must be made in the language in which the international application is to be published.

What documents must/may accompany the amendments ?

Letter (Section 205(b)):

The amendments must be submitted with a letter.

The letter will not be published with the international application and the amended claims. It should not be confused with the "Statement under Article 19(1)" (see below, under "Statement under Article 19(1)").

The letter must be in English or French, at the choice of the applicant. However, if the language of the international application is English, the letter must be in English; if the language of the international application is French, the letter must be in French.

COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCION

Ciertos derivados de urea sustituidos modulan selectivamente el sarcómero cardiaco, por ejemplo potenciando la miosina cardiaca, y son útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca sistólica, incluyendo la insuficiencia cardiaca congestiva.

COMPUESTOS, COMPOSICIONES Y MÉTODOS

La invención se refiere a derivados de urea sustituidos, particularmente a entidades químicas que modulan selectivamente el sarcómero cardiaco y, específicamente, a entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos de tratamiento para enfermedades del corazón.

El "sarcómero" es una estructura celular organizada elegantemente, encontrada en los músculos cardiacos y esqueletales, que se componen de filamentos, delgados y gruesos, interdigitales; comprende casi el 60% del volumen celular cardiaco. Los filamentos gruesos se componen de "miosina", la proteína responsable de transducir la energía química (hidrólisis ATP) en fuerza y movimiento dirigido. La miosina y su funcionalidad relacionada con las cousinas son denominadas proteínas motoras. Los filamentos delgados se componen de un complejo de proteínas. Una de estas proteínas, la "actina" (un polímero filamentoso) es el substrato en el cual la miosina impulsa durante la generación de fuerza. Unidos a la actina están un conjunto de proteínas reguladoras, el "complejo de troponina y tropomiosina", que obtienen la interacción de actina-miosina, dependiente de los cambios en los niveles

del Ca^{2+} intracelular. Con cada latido del corazón, los niveles de Ca^{3+} se elevan y caen, iniciando la contracción muscular cardiaca y luego el relajamiento muscular cardiaco. Cada uno de los componentes del sarcómero contribuye a su respuesta contráctil.

La miosina es la más estudiada extensamente de todas las proteínas motoras. De las trece clases distintas de miosinas en las células humanas, la clase de miosina II es responsable de la contracción de los músculos esqueletales, cardiacos y lisos. Esta clase de miosina es diferente significativamente en la composición de aminoácidos y en la estructura general de la miosina en las otras doce clases distintas. La miosina II consiste de dos dominios de cabezas globulares enlazados juntos por una cola larga alfa-helicoidal enrollada que se ensambla con otras miosina II para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares que tienen un dominio catalítico, donde el enlace de la actina y las funciones ATP de la miosina toman lugar. Un enlace a un filamento de actina, la liberación del fosfato (tal como ATP a ADP) conduce a un cambio en la conformación estructural del dominio catalítico que, a su vez, altera la orientación del dominio del brazo de palanca de unión a la cadena ligera, que se extiende desde la cabeza globular; este movimiento

es llamado la carrera de potencia. Este cambio en la orientación de la cabeza de miosina en relación a la actina, causa que el filamento grueso del cual es una parte, se mueva con respecto al filamento de actina delgado, al cual se une. La desunión de la cabeza globular del filamento de actina (también llamada C^{2+} modulado) acoplado con retorno del dominio catalítico y la cadena ligera a su conformación /orientación de partida, completa el ciclo de contracción y relajamiento.

El músculo del corazón de mamíferos consiste de dos formas de miosinas cardiacas, alfa y beta, y ellos están bien caracterizados. La forma beta es la forma predominante (>90 por ciento) en el músculo cardiaco humano adulto. Ambas se ha observado serán reguladas en condiciones de insuficiencia cardiaca humana, en ambos niveles de transcripción y translación, con la forma alfa siendo regulada en forma descendente en la insuficiencia cardiaca.

Las secuencias de todas las miosinas de los músculos esqueletal, cardiaco y lisos humanos se ha determinado. Mientras las miosinas alfa y beta cardiacas son muy similares (93% de identidad) ellas son considerablemente diferentes del músculo liso humano (42% de identidad) y más estrechamente relacionadas a las

miosinas esqueletales (80% de identidad). Convenientemente, las miosinas de músculos cardiacos son conservadas increíblemente a través de las especies de mamíferos. Por ejemplo, ambas miosinas alfa y beta son >96% conservadas entre los humanos y las ratas, y la secuencia disponible de 250 residuos de la miosina beta cardiaca del porcino es del 100% conservada con la secuencia de miosina beta cardiaca humana correspondiente. Tal conservación se secuencia contribuye a la predictibilidad de estudiar la terapéutica basada en la miosina en modelos basados en animales de la insuficiencia cardiaca.

Los componentes del sarcómero cardiaco presenta objetivos para el tratamiento de la insuficiencia cardiaca, por ejemplo aumentando la contractilidad o facilitando el relajamiento completo para modular la función sistólica y diastólica, respectivamente.

La insuficiencia cardiaca congestiva (ICC) no es una enfermedad específica, sino más bien una constelación de signos y síntomas, todos los cuales son causados por una incapacidad del corazón a responder adecuadamente a ejercer por aumento de la salida cardiaca. La patofisiología dominante, asociada con la ICC es una disfunción sistólica, un daño de la contractilidad cardiaca (con una reducción consecuente en la cantidad de sangre expulsada con cada

latido del corazón). La disfunción sistólica con dilatación compensatoria de las cavidades ventriculares resulta en la forma más común de insuficiencia cardiaca, "cardiomiopatia dilatada", la cual es a menudo considerada como una y la misma como la ICC. El contrapunto a la disfunción sistólica es la disfunción diastólica, un año en la capacidad de llenar los ventrículos con sangre, lo cual puede también resultar en insuficiencia cardiaca, aún con función ventricular izquierda preservada. La insuficiencia cardiaca congestiva está finalmente asociada con la función impropia del propio miocito cardiaco, que implica una disminución en su habilidad de contraerse y relajarse.

Muchas de las mismas funciones subyacentes pueden dar lugar a la disfunción sistólica y/o diastólica, tal como la ateroesclerosis, hipertensión, infección viral, disfunción valvular, y desórdenes genéticos. Los pacientes con estas condiciones presentan típicamente los mismos síntomas clásicos; acortamiento de la respiración, edema y fatiga abrumante. En aproximadamente la mitad de los pacientes con cardiomiopatía dilatada, la causa de su disfunción del corazón es la enfermedad del corazón isquémica, debida a la ateroesclerosis coronaria. Los pacientes tienen o un infarto miocardial sencillo o múltiples infartos miocardiales; aquí los resultados

consecuentes de cicatrices y remodelación en el desarrollo del corazón dilatado e hipocontráctil. A veces el agente causal no puede ser identificado, así la enfermedad es referida como "cardiomiopatía dilatada idiopática". Independientemente del origen isquémico u otro origen, los pacientes con cardiomiopatía dilatada, comparten una prognosis abismal, morbidez excesiva y alta mortalidad.

La prevalencia de la ICC ha crecido a proporciones epidémicas, conforme la población envejece y conforme los cardiólogos han llegado a ser más exitosos en reducir la mortalidad de la enfermedad del corazón isquémica, el preludio más común a la ICC. Aproximadamente, 4.6 millones de personas en los Estados Unidos de América se han diagnosticado con la ICC; la incidencia de tal diagnóstico es alrededor de 10 por 1000, después de los 65 años. La hospitalización para la ICC es usualmente el resultado de la terapia inadecuada de pacientes externos. Las descargas del hospital para la ICC se elevó de 377,000 (en 1979) a 970,000 (en 2002), haciendo a la ICC el diagnóstico de descarga más común en las personas de 65 años y mayores. La mortalidad en cinco años de la ICC se acerca al 50%. Así, mientras las terapias para las enfermedades del corazón han mejorado grandemente y se ha prolongado la esperanza de vida sobre los últimos varios

años, se buscan nuevas y mejores terapias, particularmente para la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC).

La insuficiencia cardiaca congestiva "aguda" (también conocida como insuficiencia cardiaca "descompensada") implica una caída precipitada en la función cardiaca, que resulta de una variedad de causas. Por ejemplo, en un paciente que ya tuvo una insuficiencia cardiaca congestiva, un nuevo infarto del miocardio, descontinuar medicamentos e indiscreciones dietarias, pueden todas conducir a la acumulación del fluido del edema y la insuficiencia metabólica, aún en el estado de reposo. Un agente terapéutico que aumenta la función cardiaca durante cada episodio agudo, puede ayudar en aliviar la insuficiencia metabólica y acelerar la remoción del edema, facilitando el regreso al estado de insuficiencia cardiaca congestiva "compensado" estable. Los pacientes con insuficiencia cardiaca muy avanzada, particularmente aquellos en una etapa final de la enfermedad, también pueden beneficiarse de un agente terapéutico que aumente la función cardiaca, por ejemplo, por estabilización, mientras espera el transplante del corazón. Otro beneficios potenciales pueden ser provistos a pacientes que salen de una bomba de "bypass" (desviación), por ejemplo, por administración de un agente que asiste en reasumir la

función normal en un corazón que se ha detenido o trabaja lento. Los pacientes que tienen una disfunción diastólica (relajado insuficiente del músculo del corazón) pueden beneficiarse de un agente terapéutico que module el relajamiento.

Los inótropos son drogas que aumentan la habilidad contráctil del corazón. COmo un grupo, todos los inótropos actuales han fallado en cumplir con buen estándar para la terapia de la insuficiencia cardiaca, es decir, prolongad la supervivencia del paciente. Además, los agentes actuales son pobremente selectivos para el tejido cardiaco, en parte conduciendo a efectos adversos reconocidos, que limitan su empleo. A pesar de este hecho, los inótropos intravenosos continúan siendo usados ampliamente en la insuficiencia cardiaca aguda (por ejemplo, para aliviar la reinstitución del medicamento oral o en pacientes que esperan un transplante del corazón) en tanto en la insuficiencia cardiaca crónica, se usa la digoxina dada oralmente como un inótropo para aliviar los síntomas de pacientes, mejorar la calidad de vida y reducir las admisiones al hospital.

Las terapias de inótropos actuales mejoran la contractilidad aumentando el calcio transitorio por medio de la trayectoria de ciclasa de adenililo o retardando la

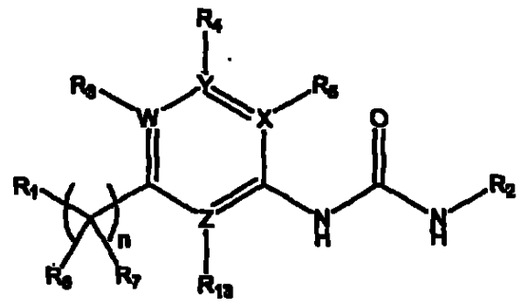
degradación de cAMP, a través de la inhibición de la fosfodiesearasaa (PDE), la cual puede ser perjudicial a pacientes con insuficiencia cardiaca.

Dadas las limitaciones de los agentes actuales, son necesarios nuevos acercamientos para mejorar la función cardiaca en la insuficiencia cardiaca congestiva. El agente intravenoso de período corto, aprobado más recientemente, la milrinona, tiene más de quince años de edad. La única droga oral disponible, la digoxina, tiene más de 200 años de existir. Permanece una gran necesidad de agentes que exploten nuevos mecanismos de acción y puedan tener mejores resultados en términos del alivio de síntomas, seguridad y mortalidad del paciente, tanto en períodos cortos como largos. Nuevos agentes con un índice terapéutico mejorado sobre los agentes actuales, proporcionarán un medio para lograr estos resultados clínicos.

La selectividad de los agentes, dirigida al sarcómero cardiaco (por ejemplo, por la beta-miosina cardiaca objetivo) se han identificado como un medio importante para lograr este índice terapéutico mejorado. La presente invención proporciona tales agentes (particularmente agentes que activan sarcoméros) y métodos para su identificación y uso.

Otro acercamiento puede ser activar directamente la miosina cardiaca sin cambiar el calcio transitorio para mejorar la contractilidad cardiaca. La presente invención proporciona tales agentes (particularmente los agentes que activan la miosina) y los métodos para su identificación y uso.

Se suministra al menos una entidad química, seleccionada de los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y sus mezclas, en donde:

W, X, Y y Z son, independientemente, -C= ó -N=, con la condición que no más de dos de W, X, Y y Z sean -N=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, ciclolquilo

opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando W es -C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;

R_4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando Y es -C=, y R_4 está ausente cuando Y es -N=;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando X es -C=, y R_5 está ausente cuando X es -N=;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando Z es -C=, y R_{13} está ausente cuando Z es -N=;

R_6 y R_7 son, independientemente, hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido; o R_6 y R_7 tomados junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cal incorpora, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O y S en el anillo.

También se proporciona una composición farmacéutica que comprende un excipiente, portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable, y al menos una cantidad química, como se describe aquí.

También se proporciona una composición farmacéutica empacada, la cual comprende dicha composición farmacéutica que incluye un excipiente, portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable y al menos una entidad química, según se describe aquí, e instrucciones para usar esta composición para tratar a pacientes que sufren de una enfermedad del corazón.

Asimismo se proporciona un método para tratar una enfermedad del corazón en un mamífero, este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una

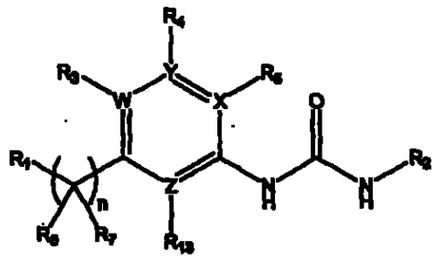
cantidad efectiva terapéuticamente de al menos una entidad química, según se describe aquí, o una composición farmacéutica que incluya un excipiente, portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable, y cuando menos una entidad química según se describe aquí.

Asimismo se proporciona un método para modular el sarcómero cardiaco en un mamífero, este método comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una cantidad efectiva terapéuticamente de al menos una entidad química, según se describe aquí, o una composición farmacéutica que incluya un excipiente, portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable, y cuando menos una entidad química según se describe aquí.

Asimismo, se proporciona un método para potencial la miosina cardiaca en un mamífero que lo necesite, una cantidad efectiva terapéuticamente de al menos una entidad química, según se describe aquí, o una composición farmacéutica que incluya un excipiente, portador o auxiliar farmacéuticamente aceptable, y cuando menos una entidad química según se describe aquí.

Igualmente se proporciona el uso, en la fabricación de un medicamento para tratar una enfermedad del corazón, de al menos una entidad química, según se describe aquí.

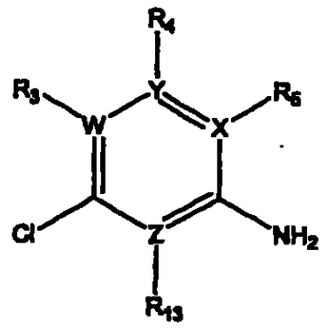
Igualmente se proporciona un método, para preparar un compuesto de la Fórmula I:



Fórmula I

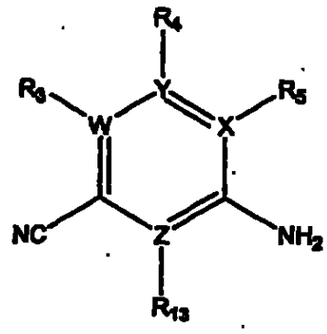
en el cual R^1, R^2, R^3, R^4, R^5 y R^{13}, tienen las definiciones anteriores. Este método comprende las etapas de:

convertir un compuesto de la Fórmula 400:



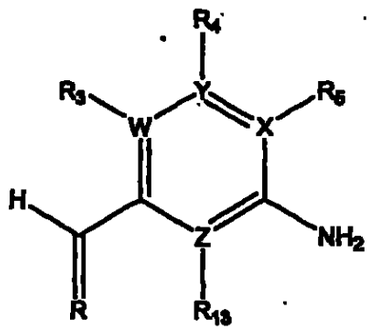
400

a un compuesto de la Fórmula 401:



401

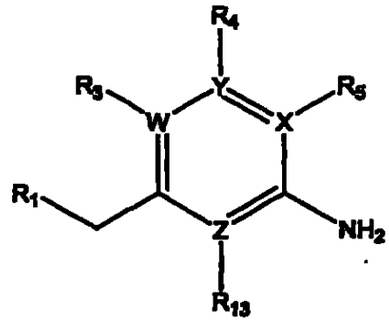
hidrolizar el compuesto de la Fórmula 401 a un compuesto de la Fórmula 402:



402

en que R se selecciona de O y NH;

poner en contacto el compuesto de la fórmula 402 con un compuesto de la fórmula R_1-H, en donde R_1 es amino, opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo, opcionalmente sustituido, para formar un compuesto de la Fórmula 403:



403

y poner en contacto un compuesto de la Fórmula 403 con un compuesto de la fórmula R_2-NCO, para suministrar un compuesto de la Fórmula I.

Otros aspectos y modalidades serán evidentes a los expertos en la técnica, de la siguiente descripción detallada.

Según se usa en la presente especificación, las siguientes palabras y frases intentan tener generalmente los significados señalados abajo, excepto en la extensión que el contexto en el cual ellas se usen indiquen otra cosa. Las siguientes abreviaturas y términos tienen los significados indicados en toda la descripción:

Ac	acetilo
Boc	t-butoxicarbonilo
c-	ciclo
CBZ	carbobenzoxi = benciloxicarbonilo

DCM	diclorometano = cloruro de metileno = CH_2Cl_2
DIBAL-H	hidruro de diisobutilaluminio
DIEA ó DIPEA	N,N-diisopropiletilamina
dimetilformamida	N,N-dimetilformamida
DMSO	dimetil-sulfóxido
eq	equivalente
Et	etilo
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
g	gramo
GC	cromatogafía de gas
h, hr, hrs	hora u horas
Me	metilo
min	minutos
ml	mililitro
mmol	milimoles
PyBroP	hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinfosfonio
RT	temperatura ambiente
s-	secundario
t-	terciario
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano

TLC	cromatografía en capa delgada
Volumen	ml/g de material con base en el reactivo limitador, a no ser que se especifique de otra manera

Según se usa en la presente especificación, las siguientes palabras y frases se intentan generalmente para tener los significados señalados abajo, excepto en la extensión que el contexto en el cual se usen indique de otra manera.

Según se usa aquí, cuando cualquier variable ocurra más de una vez en una fórmula química, su definición en cada ocurrencia es independiente de su definición en cada otra ocurrencia.

Un guión ("-"), que no está entre dos letras o símbolos, se usa para indicar un punto de unión para un sustituyente. Por ejemplo, $-CONH_2$ se une a través del átomo de carbono.

Por "opcional" u "opcionalmente", se entiende que el evento o circunstancia descrito subsiguientemente, puede o no ocurrir, y que la descripción incluye casos donde el evento o circunstancia ocurre y casos en que no lo hace. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" abarca tanto "alquilo" como "alquilo sustituido", según se define abajo. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto

a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que tales grupos no intentan introducir cualquier sustitución o patrones de sustitución,. que sean imprácticas estéricamente, no factibles sintéticamente y/o inestables inherentemente.

El "alquilo" abarca cadenas rectas y cadenas ramificadas que tengan el número de átomos de carbono indicados. Los grupos alquilo son generalmente aquellos de C_{20} o menores, tal como C_{13} o menos, por ejemplo, C_4 o menos. Por ejemplo, el alquilo C_1-C_6 abarca alquilos tanto de cadena recta como ramificada, con 1 a 6 átomos de carbono. Ejemplos de grupos de alquilo incluyen el metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butlo, sec-butilo, terc-butilo, pentilo, 2-pentilo, isopentilo, neopentilo, hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metilpentilo, y similares. El alquileno es otro subconjunto del alquilo, referido a los mismos residuos como el alquilo, pero que tienen dos puntos de unión. Por ejemplo, C_0 indica un enlace covalente y C_1 alquileno es un grupo de metileno. Cuando un residuo de alquilo, que tiene un número específico de carbonos se nombra, todos los isómeros geométricos que tienen ese número de carbonos se intenta abarcar; así, por ejemplo, "butilo" incluye n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye el n-propilo e isopropilo.

"Alquilo inferior" se refiere a los grupos alquilo que tienen de uno a cuatro átomos de carbono.

El "cicloalquilo" indica un anillo de hidrocarburo saturado o anillo bicíclico fundido, que tiene el número específico de átomos de carbono, usualmente de 3 a 12 átomos de carbono en el anillo, más usualmente de 3 a 10 o de 3 a 7. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen el ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo y ciclohexilo, al igual que grupos de anillo saturados en puente o jaula, tal como el norbornano. Ejemplos de anillos bicíclicos fundidos incluyen el octahidro-1H-indenoi, octahidropentaleno, 1,2,3,3a,4,5-hexahidropentaleno, 1,2,3,4,5,6,7,7a-heptahidro-2H-indeno, 4,5,6,7-tetrahidro-2H-indeno, y similares.

Por "alcoxi" se entiende un grupo alquilo unido a través de un puente de oxígeno, tal como, por ejemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butozi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, y similares. El grupo alquilo de un grupo alcoxi generalmente es de C_{20} o menos, tal como C_{13} o menos, por ejemplo C_5 o menos. El "alcoxi inferior" se refiere a grupos alcoxi que tienen de uno a cuatro carbonos.

Por "cicloalcoxi" se entiende un grupo de cicloalquilo unido a través de un puente de oxigeno, tal

como, por ejemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, ciclohexoxi, cicloheptoxi, y similares. El grupo de cicloalquilo de un grupo cicloalcoxi generalmente es de C_{20} o menos, tal como C_{13} o menos, por ejemplo C_6 o menos.

El "acilo" se refiere a los grupos (alquilo)-C(O)-; (cicloalquilo)-C(O)-; (arilo)-C)O-; heteroarilo)-C)O-, y (heterocicloalquilo)-C(O), en donde el grupo se une a la estructura afín a través de la funcionalidad carbonilo, y donde el alquilo, cicloalquilo, arilo, heteroarilo y heterocicloalquilo son como se describió aquí. Los grupos acilo tienen el número indicado de átomos de carbono, con el carbono del grupo ceto siendo incluido en los átomos de carbono numerados. Por ejemplo un grupo acilo C_2 es un grupo acetilo que tiene la fórmula $CH_3(C=O)$-.

Por "alcoxicarbonilo" se entiende un grupo éster de la fórmula (alcoxi)(C=O)- unido a través del carbono de carbonilo, en que los grupos alcoxi tienen el número indicado de átomos de carbono. Así, el grupo C_1-C_6alcoxicarbonilo es un grupo alcoxi que tiene de 1 a 6 átomos de carbono unidos a través de su oxígeno a un enlazador de carbonilo.

Por "amino" se entiende el grupo $-NH_2$.

El término de "aminocarbonilo" se refiere al grupo $-CONR^bR^c$, donde

R^b se selecciona de hidrógeno y, opcionalmente C_1-C_4 alquilo sustituido: o

R^b y R^c tomados juntos con el nitrógeno al cual se unen, forman un heterocicloalquilo que contiene nitrógeno, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual incluye, opcionalmente, 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de O, N y S, en el anillo de heterocicloalquilo;

donde cada grupo sustituido está sustituido, independientemente, con uno a tres sustituyentes, seleccionados de C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)-(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH((C_1-C_4-

alquilo), $-SO_2NH$(fenilo), $-NHSO_2$(C_1-C_4-alquilo, $-NHSO_2$(fenilo) y $NHSO_2$(C_1-C_4-haloalquilo).

"Arilo" abarca anillos aromáticos carbocíclicos de 5 a 6 miembros, por ejemplo, benceno, sistemas de anillo bicíclicos en que al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, naftaleno, indeno y tetralina, y sistemas de anillo tricíclicos, donde al menos un anillo es carbocíclico y aromático, por ejemplo, fluoreno.

El arilo, por ejemplo, incluye anillos aromáticos carbocíclicos de 5 y 6 miembros, fundidos a anillos de heterocicloalquilo de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más heteroátomos, escogidos de N, O y S. Para tales sistemas de anillos bicíclicos, en que solamente uno de los anillos es un anillo aromático carbocíclico, el punto de unión puede ser en el anillo aromático carbocíclico o el anillo heterocíclico. Radicales bivalentes formados de los derivados de benceno sustituidos y que tienen valencias libes en los átomos del anillo, se nombran como radicales de fenileno sustituidos, Radicales bivalentes derivados de los radicales de hidrocarburo policíclicos univalentes, cuyos nombres terminan en "ilo", por remoción de un átomo de hidrógeno del átomo de carbono con la valencia libre, se nombran agregando "indeno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo naftilo con dos

puntos de unión es llamado naftilideno. Arilo, sin embargo no abarca o traslapa de alguna manera con heteroarilo, definido separadamente abajo. Así, si uno o más anillos aromáticos carbocíclicos se funden con un anillo aromático de heterocicloalquilo, el sistema de anillo resultante es heteroarilo, no arilo, según se define aquí.

El término de "ariloxi" se refiere al grupo -O-arilo.

En el término "arilalquilo" o "aralquilo", el arilo y alquilo son como se definieron aquí, y el punto de unión es en el grupo alquilo. Este término abarca, pero no se limita a, bencilo, fenetilo, fenilvinilo, fenilalilo y similares.

El término de "halo" incluye el flúor, cloro, bromo y yodo, el término de "halógeno" incluye el flúor, cloro, bromo y yodo

El "haloalquilo" indica el alquilo, según se definió anteriormente, que tiene el número especificado de átomos de carbono, sustituido con uno o más átomos de halógeno, generalmente hasta el número máximo permisible de átomos de halógeno. Ejemplos de haloalquilo incluyen, pero no se limitan a, trifluorometilo, difluorometilo, 2-fluoroetilo y penta-fluoroetilo.

El "heteroarilo" abarca anillos monocíclicos aromáticos de 5 a 7 miembros, que contienen uno o más, por ejemplo de 1 a 4, o, en ciertas modalidades, de a 3 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, con los átomos de anillo remanentes siendo de carbono; y los anillos de heterocicloalquilo bicíclicos que contienen uno o más, por ejemplo, de 1 a 4, o, en ciertas modalidades, de 1 a 3 heteroátomos, seleccionados de N, O y S, con los átomos del anillo remanentes siendo de carbono, y en que al menos un heteroátomo está presente en un anillo aromático.

Por ejemplo, el heteroarilo incluye un anillo aromático de heterocicloalquilo, de 5 a 7 miembros, fundido a un anillo de cicloalquilo de 5 a 7 miembros. Para tal fusión, los sistemas de anillo de heteroarilo bicíclico, en que sólo uno de los anillos contiene uno o más heteroátomos, el punto de unión puede ser en el anillo heteroaromático o el anillo de cicloalquilo. Cuando el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo excede de uno, esos heteroátomos no están adyacentes entre sí. En ciertas modalidades, el número total de átomos de S y O en el grupo heteroarilo no es mayor de 2. En ciertas modalidades, el número total de átomos de y O en el heterociclo aromático no es mayor de uno. También incluido dentro de la definición de heteroarilo se encuentran los

derivados de óxido, por ejemplo los N-óxidos de nitrógeno, que contienen grupos arilo, tal como la piridin-1-óxido o derivados de >S(I) y >S(O)$_2$ de los grupos que contienen azufre. Ejemplos de grupos de heteroarilo incluyen, pero no se limitan a, sistemas(según se numeran desde la posición de enlace asignada prioridad 1), tal como el 2-piridilo, 3-piridilo, 4-piridilo, 2,3-pirazinilo, 3,4-pirazinilo, 2,4-pirimidinilo, 3,5-pirimidinilo, 2,3-pirazolinilo, 2,4-imidazolinilo, isoxasolidinilo, oxazolinilo, tiazolinilo, tiadiazolinilo, tetrazolilo, tienilo, benzotiofenilo, furanilo, benzofuranilo, benzoimidazolinilo, indolinilo, piridizinilo, triazolilo, quinolinilo, pirazolilo y 5,6,7,8-tetrahidroixoquinolino. Radicales bivalentes derivados de radicales heteroarilo univalentes, cuyos nombres terminan en "ilo", por remoción de un átomo de hidrógeno desde el átomo con la valencia libre, se nombran agregando "indeno" al nombre del radical univalente correspondiente, por ejemplo, un grupo piridilo con dos puntos de unión es un piridilideno. El heteroarilo no abarca o traslapa con el arilo, como se definió anteriormente.

En el término de "heteroarilalquilo", o "heteroaralquilo", el heteroarilo y alquilo son como se definieron aquí, y el punto de unión está en el grupo

alquilo. Este término abarca, pero no se limita a, piridilmetilo, tiofenilmetilo y (pirrolil)1-etilo.

Por "heterocicloalquilo" se entiende un residuo de cicloalquilo, en el cual de uno a cuatro de los átomos de carbono son reemplazados por un heteroátomo, tal como el oxígeno, nitrógeno o azufre. Grupos de heterocicloalquilo adecuados incluyen, por ejemplo (según se numeran desde la posición de enlace, asignada prioridad 1), el 2-pirrolinilo, 2,4-imidazolidinilo, 2,3-pirazolidinilo, 2-piperidilo, 3-píperidilo, 4-piperidilo y 2,5-piperazinilo. Los grupos morfolinilo son también considerados, que incluyen el 2-morfolinilo y 3-morfolinilo (numerados en que el oxígeno es asignado la prioridad 2).

Según se usa aquí, la "modulación" se refiere a un cambio en la actividad de la miosina o sarcómero, como una respuesta, directa o indirecta, a la presencia de al menos una entidad química, aquí descrita, con relación a la actividad de la miosina o sarcómero, en la ausencia del compuesto. El cambio puede ser un aumento en la actividad o una disminución en esta actividad, y puede ser debida a la interacción directa del compuesto con la miosina o el sarcómero, o debida a la interacción del compuesto con uno o más de otros factores, que, a su vez, afectan la actividad de la miosina o sarcómero.

El término de "sulfanilo" incluye los grupos -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido). Así, el sulfanilo incluye el grupo C_1-C_6-alquilsulfenilo.

El término de "sulfinilo" incluye los grupos: S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido, S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido). -S(O)-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(amino opcionalmente sustituido).

El término de "sulfonilo" incluye los grupos: -$S(O_2)$H, -$S(O_2)$-(alquilo opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(arilo opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(heteroarilo opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(heterocicloalquilo opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(alcoxi opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(ariloxi opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(heteroariloxi opcionalmente sustituido), -$S(O_2)$-(heterocicloalquiloxi) opcionalmente sustituido) y -$S(O_2)$-(amino opcionalmente sustituido).

El término de "sustituido", según se usa aquí, significa que cualquiera de uno o más hidrógenos en el átomo o grupo designado, es reemplazado con una selección del grupo indicado, con la condición que la valencia normal

61

del átomo designado no sea excedida. Cuando un sustituyente es oxo (es decir =O), entonces 2 hidrógeno en el átomo son reemplazados. Combinaciones de sustituyentes y/o variables, son permisible solamente si tales combinaciones resultan en compuestos estables o productos intermedios sintéticos útiles. Un compuesto estable o una estructura estable significa implica un compuesto que es suficientemente robusto para sobrevivir el aislamiento desde una mezcla de reacción y la formulación subsiguiente como un agente que tiene al menos utilidad práctica. A no ser que se especifique de otra manera, los sustituyentes son nombrados en la estructura del núcleo. Por ejemplo, se entenderá que cuando el (cicloalquil)alquilo se lista como un posible sustituyente, el punto de unión de este sustituyente a la estructura del núcleo es en la porción de alquilo.

Los términos de alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituidos", a no ser que se defina expresamente de otra manera, se refieren respectivamente al de alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo, en que uno o más (hasta 5, por ejemplo hasta 3) átomos de hidrógenos son reemplazados por un sustituyente, escogido independientemente de :

61

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-alquilo})-$ (por ejemplo metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en que uno o más hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halógeno, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NRCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2R^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se escoge de C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^c se escoge de hidrógeno y C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un heterocicloalquilo que contiene hidrógeno, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de O, N y S, en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de: C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-

haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH((C_1-C_4-alquilo),-SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4-alquilo, -$NHSO_2$(fenilo) y $NHSO_2$(C_1-C_4-haloalquilo).

Los términos de cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo "sustituidos", también incluyen los sustituyentes oxo (=O) y el óxido (-O^-), por ejemplo los N-óxidos de nitrógeno que contienen grupos arilo, tal como piridin-1-óxido o grupos que contienen derivados >S(O) y >$S(O)_2$.

El término de "acilo sustituido" se refiere a los grupos -C)O)-(alquilo sustituidos; -C)O)-(heteroarilo sustituidos) y -C(O)-(heterocicloalquilo sustituidos) en que el grupo se une a la estructura afín a través de la

funcionalidad de carbonilo, y en que los sustituyentes de alquilo, cicloalquilo, arilo, hrteroarilo y heterocicloalquilo, se refieren, respectivamente, al alquilo, cicloalquilo, arilo, hrteroarilo y heterocicloalquilo en que uno o más (hasta 6, por ejemplo 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente, escogido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-alquilo})-$ (por ejemplo metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en que uno o más hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halógeno, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NRCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2R^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se escoge de C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^c se escoge de hidrógeno y C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un heterocicloalquilo que contiene hidrógeno, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual

incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de O, N y S, en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de: C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(((C_1-C_4-alquilo),-SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4-alquilo, -NHSO_2(fenilo) y NHSO_2(C_1-C_4-haloalquilo). Uno o más carbonos en el residuo acilo sustituido pueden ser reemplazados por nitrógeno, oxígeno o azufre, en tanto el punto de unión al grupo afín permanezca en el grupo de carbonilo.

El término de "alcoxi sustituido" se refiere al alcoxi en que el alquilo constituyente está sustituido (es decir, el -O-(alquilo sustituido), donde este alquilo sustituido se refiere al alquilo donde uno o más átomos de hidrógeno (hasta 5, por ejemplo hasta 3) son reemplazados por un sustituyente, escogido de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-alquilo})-$ (por ejemplo metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en que uno o más hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halógeno, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NRCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2R^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se escoge de C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido; y

R^c se escoge de hidrógeno y C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de: C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-

C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)-(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH((C_1-C_4-alquilo),-SO_2NH(fenilo), -$NHSO_2$(C_1-C_4-alquilo, -$NHSO_2$(fenilo) y $NHSO_2$(C_1-C_4-haloalquilo). En algunas modalidades, un grupo alcoxi sustituido es un "polialcoxi" o un -O-(alquileno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido) e incluye grupos, tal como $OCH_2CH_2OCH_3$ y residuos de éteres de glicol, tal como el polietilenglicol y -O$(CH_2H_2O)_xCH_3$, donde x es un entero de 2 a 20, tal como de 2 a 10, y, por ejemplo, 2 a 5. Otro grupo alcoxi sustituido es el hidroxialcoxi o -$CH_2(CH_2)_y$(OH), donde y es un entero de 1 a 10, tal como de 1 a 4.

El término de "alcoxicarbonilo sustituido) se refiere al grupo (alquilo sustituido)-O-C(O)-, en que este grupo se une a la estructura afín a través de la funcionalidad de carbonilo y en que sustituido se refiere al alquilo donde uno o más (hasta 5, tal como hasta 3) átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente, escogido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-alquilo})-$ (por ejemplo metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en que uno o más hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halógeno, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NRCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2R^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se escoge de C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^c se escoge de hidrógeno y C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un heterocicloalquilo que contiene hidrógeno, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual

incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de O, N y S, en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de: C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH(((C_1-C_4-alquilo),-SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4-alquilo, -NHSO_2(fenilo) y NHSO_2(C_1-C_4-haloalquilo).

El término de "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR^d ó NR^dR^d , donde cada R^d se escoge, independientemente, de; alquilo opcionalmente sustituido,

cicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, donde este alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo sustituidos se refieren, respectivamente a grupos alquilo, cicloalquilo, arilo, heterocicloalquilo y heteroarilo donde uno o más (hasta 5, por ejemplo hasta 3), átomos de hidrógeno son reemplazados por un sustituyente escogido independientemente de:

$-R^a$, $-OR^b$, $-O(C_1-C_2\text{-alquilo})-$ (por ejemplo metilendioxi-), $-SR^b$, guanidina, guanidina en que uno o más hidrógenos de la guanidina son reemplazados con un grupo de alquilo inferior, $-NR^bR^c$, halógeno, ciano, nitro, $-COR^b$, $-CO_2R^b$, $-CONR^bR^c$, $-OCOR^b$, $-OCO_2R^a$, $-OCONR^bR^c$, $-NR^cCOR^b$, $-NRCO_2R^a$, $-NR^cCONR^bR^c$, $-SOR^a$, $-SO_2R^a$, $-SO_2R^bR^c$ y $-NR^cSO_2R^a$,

donde R^a se escoge de C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^b se escoge de hidrógeno, C_1-C_6-alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido y heteroarilo opcionalmente sustituido;

R^c se escoge de hidrógeno y C_1-C_4-alquilo opcionalmente sustituido; o

R^b y R^c tomados junto con el nitrógeno al cual se unen, forman un heterocicloalquilo que contiene hidrógeno, de 5 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cual incluye opcionalmente 1 ó 2 heteroátomos adicionales, seleccionados de O, N y S, en el anillo heterocicloalquilo;

donde cada grupo opcionalmente sustituido está insustituido o sustituido independientemente con uno o más, tal como uno, dos o tres sustituyentes, seleccionados independientemente de: C_1-C_4 alquilo, arilo, heteroarilo, aril-C_1-C_4-alquilo, heteroaril-C_1-C_4-alquilo, C_1-C_4-haloalquilo, -OC_1-C_4 -alquilo, -OC_1-C_4 -alquilfenilo, -C_1-C_4 -alquil-OH, -OC_1-C_4-haloalquilo, halógeno, -OH, -NH_2, - C_1-C_4-alquil-NH_2, -N(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -NH(C_1-C_4-alquilo), -NC_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilfenilo), -NH(C_1-C_4 -alquilfenilo), ciano, nitro, oxo (como un sustituyente para el cicloalquilo, heterocicloalquilo o heteroarilo), -CO_2H, -C(O)OC_1-C_4-alquilo, -CON(C_1-C_4-alquil)(C_1-C_4-alquilo), -CONH(C_1-C_4-alquilo), -$CONH_2$, -NHC(O)(C_1-C_4-alquilo) NHC)O)fenilo, -N(C_1-C_4-alquil)(C(O)(C_1-C_4-alquilo), -N(C_1-C_4-alquil)C(O)(fenilo), -C(O)C_1-C_4-alquilo, -C(O)C_1-C_4-fenilo, -C(O)C_1-C_4-haloalquilo, OC(O), C_1-C_4-alquilo, SO_2(C_1-C_4-alquilo), -SO_2(fenilo), -SO_2((C_1-C_4-haloalquilo), -SO_2NH_2, -SO_2NH((C_1-C_4-alquilo),-SO_2NH(fenilo), -NHSO_2(C_1-C_4-alquilo, -NHSO_2(fenilo) y NHSO_2(C_1-C_4-haloalquilo) y

72

donde el acilo, alcoxicarbonilo, sulfinilo y sulfonilo, opcionalmente sustituidos, son como se definen aquí.

Los compuestos de la Fórmula I incluyen, pero no se limitan a, los isómeros ópticos de los compuestos de la Fórmula I, racematos y otras de sus mezclas. Además, los compuestos de la Fórmula I incluyen las formas Z y E (o formas cis y trans) de los compuestos con enlaces dobles de carbono a carbono. En esas situaciones, los enantiómeros sencillos o disterómeros, es decir las formas activas ópticamente, se pueden obtener por la síntesis asimétrica o por resolución de los racematos. Esta resolución de los racematos se puede lograr, por ejemplo, por métodos convencionales, tal como la cristalización, en la presencia de un agente de resolución, o por cromatografía, usando, por ejemplo, una columna de cromatografía líquida de alta presión quiral (HPLC). Donde los compuestos de la Fórmula I existen en varias formas tautoméricas, entidades químicas de la presente invención, incluyen todas las formas tautoméricas del compuesto.

Los compuestos de la Fórmula I también incluyen las formas cristalina y amorfa de los compuestos, que comprenden, por ejemplo, las polimorfas, seudopolimorfas, solvatos, hidratos polimorfas no solvatadas (que incluyen

72

los anhídridos) polimorfas conformacionales, y formas amorfas de los compuestos, al igual que sus mezclas. Las formas "cristalina", "polimorfa" y "formas novedosas se pueden usar intercambiablemente aquí, y se entiende incluyen todas las formas cristalinas y amorfas del compuesto, que incluyen, por ejemplo, las polimorfas, seudopolimorfas, solvatos, hidratos, polimorfas no solvatadas (que incluyen los anhídridos) conformacionales, polimorfas y amorfas, al igual que sus mezclas, a no ser que se refiera a una forma cristalina o amorfa particular.

Las entidades químicas de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, los compuestos de la Fórmula I, y todas sus formas aceptables farmcéuticamente. Las formas aceptables farmacéuticamente de los compuestos aquí mencionados incluyen las sales aceptables farmacéuticamente, quelatos, complejos no covalentes, profrogas y sus mezclas. En ciertas modalidades, los compuestos aquí descritos están en la forma de sales farmacéuticamente aceptables, Así, los términos d "entidad química" y "entidades químicas" también abarcan las sales aceptables farmacéuticamente, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y sus mezclas.

Las "sales aceptables farmacéuticamente" incluyen, pero no se limitan a, las sales con ácidos

inorgánicos, tal como el hidroclorato, fosfato, difosfato, bromhidrato, sulfato, sulfinato, nitrato y sales similares; al igual que un ácido orgánico, tal como el malato, maleato, fumarato, tartrato, succinato, citrato, acetato, lactato, metansulfonato, toluensulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato y alcanoato, tal como el acetato, $HOOC-(CH_2)_n-COOH$, donde n es de 0 a 4, y sales similares. Igualmente, cationes aceptables farmacéuticamente incluyen, pero no se limitan a, sodio, potasio, calcio, aluminio, litio y amonio.

Además, si el compuesto de la fórmula I se obtiene como una sal de adición con ácido, la base libre puede ser obtenida por basificación de una solución de la sal ácido. A la inversa, si el producto es una base libre, una sal de adición, particularmente una sal de adición aceptable farmacéuticamente, puede ser producida disolviendo la base libre en un solvente orgánico adecuad, y tratando la solución con un ácido, de acuerdo con procedimientos convencionales, para preparar las sales de adición con ácidos de los compuestos base. Los expertos en la materia reconocerán varias metodologías sintéticas que pueden ser usadas para preparar las sales de adición aceptables farmacéuticamente.

COmo se mencionó antes, las prodrogas también se encuentran dentro del ámbito de las entidades químicas, por ejemplo, los derivados de éster o amida de los compuestos de la Fórmula U. El término de "prodrogas" incluye cualquier compuesto que llegue a formar los compuestos de la Fórmula I cuando se administra a un paciente, por ejemplo en el proceso metabólico de la prodroga. Ejemplos de prodrogas incluyen, pero no se limitan a, el acetato, formato y benzoato y derivados similares de los grupos funcionales (tal como grupos de alcohol o de amina) en los compuestos de la Fórmula I.

El término de "solvato" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un solvente y un compuesto. Solvatos adecuados son los solvatos aceptables farmacéuticamente, tal como los hidratos, que incluyen, por ejemplo, los semihidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, etc.

El término de "quelato" se refiere a la entidad química formada por la coordinación de un compuesto a un Ion de metal en dos (o más) puntos.

El término de "complejo no covalente" se refiere a la entidad química formada por la interacción de un compuesto y otra molécula, donde no se forma un enlace covalente entre el compuesto y la molécula. Por ejemplo, la

formación del complejo puede ocurrir a través de las interacciones de van der Waals, el enlace del hidrógeno y las interacciones electrostáticas (también llamadas enlaces iónicos).

El término de "agente activo" se usa para indicar una entidad química la cual tiene actividad biológica. en ciertas modalidades, un "agente activo" es un compuesto que tiene una utilidad farmacéutica.

El término de "cantidad efectiva terapéuticamente" de una entidad química de esta invención, significa una cantidad efectiva, cuando se administra a un paciente humano o no humano para tratar una enfermedad, por ejemplo una cantidad efectiva terapéuticamente, puede ser una cantidad suficiente para tratar una enfermedad o desorden responsivo a la activación de la miosina. Esta cantidad efectiva terapéuticamente puede ser encontrada experimentalmente, por ejemplo por ensayo de la concentración de la sangre de la entidad química, o teóricamente, calculando la biodisponibilidad.

Por "significante" se entiende cualquier cambio detectable que sea estadísticamente significante n una prueba paramétrica estándar de significado estadístico, tal como la prueba T del estudiante, donde $p < 0.05$.

"Paciente" se refiere a un animal, tal como un mamífero, por ejemplo un humano, que ha sido o será objeto de tratamiento, observación o experimento. Los métodos de la invención pueden ser útiles en tanto la terapia de humanos como las aplicaciones veterinarias. En algunas modalidades, el paciente es un mamífero, y en otras modalidades el paciente es un humano.

El "tratamiento" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un paciente, que incluye:

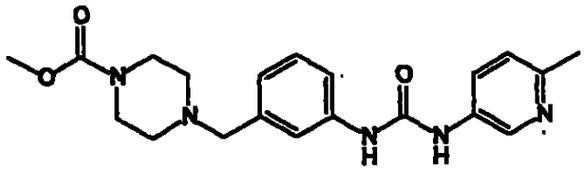
a) prevenir la enfermedad, es decir, causar que no se desarrollen los síntomas clínicos de la enfermedad;

b) inhibir la enfermedad;

c) disminuir o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o

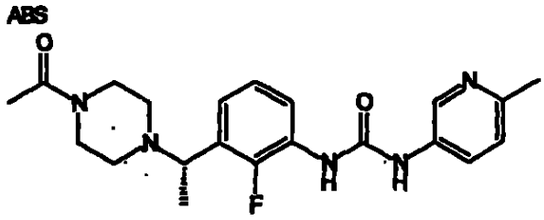
d) aliviar la enfermedad, es decir, causar la regresión de los síntomas clínicos.

Los compuestos de la Fórmula I pueden ser nombrados y numerados (por ejemplo, usando NamExpert™, disponible de Cheminnovation o la característica de nombrado automática de ChemDraw versión 9.0 de Cambridge Soft Corporation), como se describe abajo. Por ejemplo, el compuesto



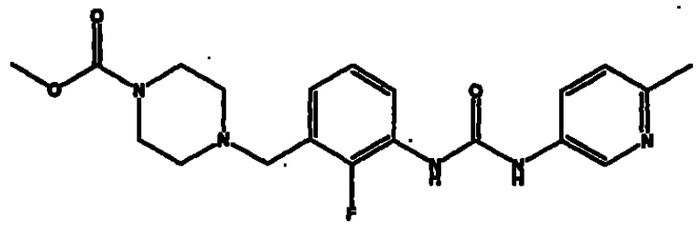
es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, donde W, X, Y y Z son -C-, n es uno, R_1 es piperazinilo sustituido, R_2 es 6-metil-piridin-3-ilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno, R_5 es hidrógeno, R_6 es hidrógeno y R_{13} es hidrógeno, se puede nombrar como 4-[3-{[)6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}metil]piperazincarboxilato de metilo.

Similarmente, el compuesto:



es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, donde W, X, Y y Z son -C-, n es uno, R_1 es piperazinilo sustituido, R_2 es 6-metil-piridin-3-ilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno, R_5 es hidrógeno, R_6 es hidrógeno y R_{13} es flúor, se puede nombrar como N-{3-[(1S-1-(4-acetil-piperazinil)etil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil)-amino]-carboxamida.

Similarmente, el compuesto:



es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, donde W, X, Y y Z son -C=, n es uno, R_1 es piperazinilo sustituido, R_2 es 6-metil-piridin-3-ilo, R_3 es hidrógeno, R_4 es hidrógeno, R_5 es hidrógeno, R_6 es hidrógeno y R_{13} es flúor, se puede nombrar como éster de metilo del ácido [3-fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)bencil]metil-carbámico o 4[(2-fluoro-3-{[(6-metil-(3-piridil)amino[carbonilamino}-fenil)metil]piperazin-carboxilato de metilo.

Las entidades químicas, aquí descritas, pueden ser sintetizadas utilizando técnicas bien conocidas en el arte, por ejemplo, como se ilustra abajo con referencia al Esquema de Reacción.

A no ser que se especifique lo contrario, la reacción aquí descrita toma lugar a la presión atmosférica, generalmente dentro de un intervalo de temperatura de -10°C hasta 110!C. Asimismo, excepto como se emplea en los Ejemplos o como se especifique de otra manera, los tiempos y condiciones de reacción intentan ser aproximados, por ejemplo tomando lugar a alrededor de la presión

atmosférica, dentro de un intervalo de temperatura de alrededor de -10°C hasta alrededor de 110°C, por un período de alrededor de 1 a alrededor de 24 horas; las reacciones se dejan operar durante la noche, por un período de alrededor de 16 horas.

Los términos de "solvente", "solvente orgánico" o "solvente inerte, cada uno significa un solvente inerte bajo las condiciones de la reacción que se describe, en conjunto con ella [inclyendo, por ejemplo, el benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahaidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("THF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares]. A no ser que se especifique lo contrario, los solventes usados en las reacciones de la presente invención son solventes orgánicos inertes.

El aislamiento y purificación de las entidades químicas y productos intermedios descritos aquí se pueden realizar, si se desea, por cualquier procedimiento adecuado de separación o purificación, tal como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa delgada o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos adecuados de separación y aislamiento pueden ser hechos por referencia a

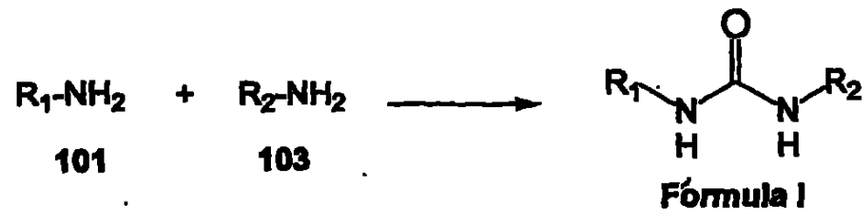
los ejemplos de abajo. Sin embargo otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes se pueden también usar.

Cuando sea deseado, los isómeros ® y (S) pueden ser resueltos por métodos conocidos a los expertos en la materia, por ejemplo por formación de sales o complejos de diastereoisomeros, que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización; por medio de formación de derivados diastereoisómeros, que pueden ser separados, por ejemplo, por cristalización, cromatografía de gas-líquido o líquida; reacción selectiva de un enantiómero con un reactivo específico de enantiómero, por ejemplo la oxidación enzimática o reducción, seguido por separación de los enantiómeros modificados y sin modificar; o la cromatografía de gas-líquido o líquida en un ambiente quiral, por ejemplo en un soporte quiral, tal como la sílice con una ligadura quiral de enlace o en la presencia de un solvente quiral. Alternativamente, un enantiómero específico puede ser sintetizado por síntesis asimétrica usando reactivos activos ópticamente, substratos, catalizadores o solventes, o por convertir un enantiómero en otro por la transformación asimétrica.

Muchos de los compuestos de partida, opcionalmente sustituidos, 101, 102, 201, 301 y otros

reactivos están disponibles comercialmente, por ejemplo de Aldrich Chemical Company (Milwauee, WI) o se pueden preparar fácilmente por los expertos en la técnica, usando la metodología sintética empleada comúnmente.

ESQUEMA DE REACCIÓN 1



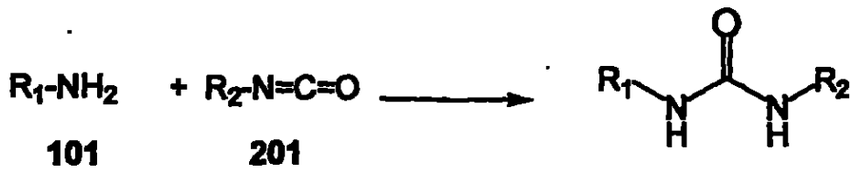
Fórmula I

Preparación de los Compuestos de la Fórmula I

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 1, un matraz, equipado con un agitador magnético, condensador de reflujo y cavidad térmica, bajo nitrógeno, se cargó con fosgeno o un equivalente de fosgeno (típicamente el trifosgeno) y un solvete aprótico no polar, tal como el diclorometano o tetrahidrofurano. Una solución de un compuesto de la Fórmula 101 en un solvente aprótico no polar, tal como el diclorometano o el tetrahidrofurano se agregó en gotas, en aproximadamemte 10 a 60 minutos, y la solución se dejó agitar entre 1 a 15 horas. Un compuesto de la Fórmula 103 se agregó en porciones, y la solución se agitó por alrededor de 10 a 50 minutos. Una base, tal como DIEA, se agregó en gotas por alrededor de una hora, y la solución de permitió agitar

por alrededor de 1 a 15 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula 10, se aisló y purificó.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

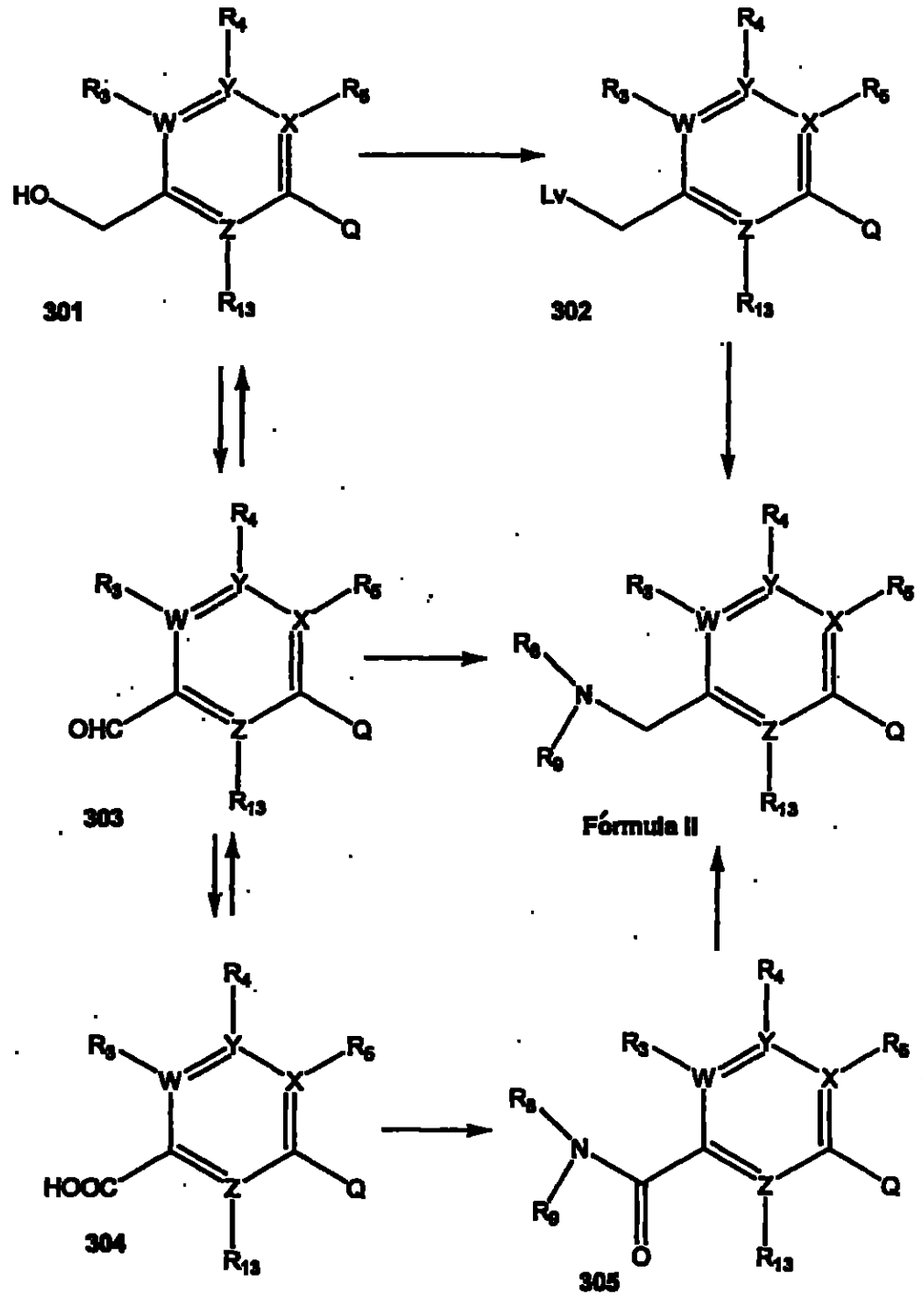


Fórmula I

Preparación de Compuestos de la Fórmula I

El Esquema de Reacción 2 ilustra una síntesis alternativa de los compuestos de la Fórmula I. El isocianato de la Fórmula 201 puede ser formado y aislado independientemente de cualquier otra amina correspondiente. (es decir, R_2-NH_2) usando el fosgeno o un equivalente del fosgeno o del ácido carboxílico correspondiente (es decir, R_2-COOH usando un rearreglo de Curtius u Hoffman. Una mezcla de compuestos de la Fórmula 101 y 201, en un solvente aprótico, tal como el diclorometano o tetrahidrofurano, de -40°C hasta 110°C, se permitió agitar entre 1 a 15 horas. El producto, que consiste de un compuesto de la Fórmula I, se aisló y purificó.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



Preparación de compuestos de la Fórmula II

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 3, el alcohol bencílico de la Fórmula 301, se convirtió a un grupo de partida ("Lv") tal como halógeno, mesilato o triflato), 301 usando la metodología sintética, empleada comúnmente (por ejemplo véase: "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 190, VCH publishers, Inc., páginas 353-365, que se incorpora aquí como referencia.

Una mezcla de un compuesto de la Fórmula 302 y la amina de la fórmula HNR^8R^9 en un solvente aprótico, tal como el diclorometano o la DMF, desde -40°C a 110°C. se permitió agita entre 1 y 15 horas. El producto, un compuesto de la Fórmula II se aisló y purificó.

Alternativamente, el alcohol bencílico, de la Fórmula 304, se oxidó al aldehído, de la Fórmula 303, usando la metodología sintética, empleada comúnmente (por ejemplo véase "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C. 1989, VCH publishers, Inc. p. 604-615, la cual se incorpora aquí como referencia.).

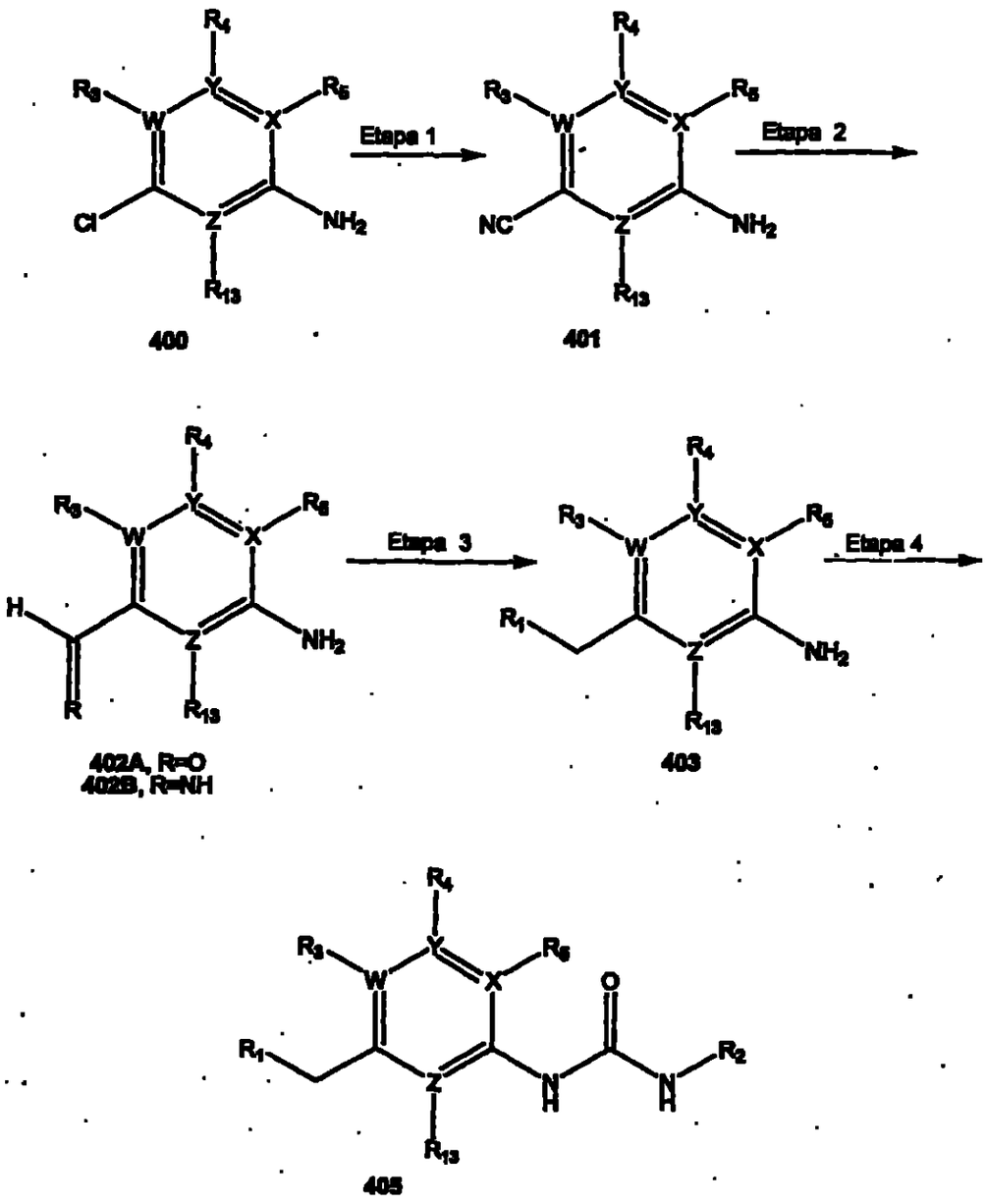
Una mezcla del compuesto de la Fórmula 303 y la amina de la fórmula HNR^8R^9 en un solvente aprótico, tal como el diclorometano, con un agente reductor, tal como

el triacetoxiborohidruro, con o sin un ácido, tal como el ácido acético de -40°C a 110°C, se dejó agitar por entre 1 a 36 hr. El producto, un compuesto de la Fórmula II, se aisló y purificó.

Alternativamente, el ácido carboxílico de la Fórmula 304, se acopló a una amina, usando la metodología sintética, empleada comúnmente (por ejemplo véase: "Compfehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C. 1989, VCH publishers, Inc. p.972-976, la cual se incorpora aquí como referencia), para formar la amida 305. Esta amida 305 se redujo a un compuesto de la Fórmula II, usando la metodología sintética, empleada comúnmente, tal como tratando 305 con borano-trimetilsulfuro en THF, de -50°C al reflujo, durante 1 a 96 horas.

Un compuesto de la Fórmula II, donde Q es boro, cloro, nitro, amino o un amino protegido, puede ser conferido a un compuesto de la Fórmula 101, usando la metodología sintética, empleada comúnmente. Por ejemplo, cuando Q es nitro, puede ser reducido a la amina correspondiente usando hidrógeno con un catalizador de Pd / C.

Esquema de Reacción 4



Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 1, a una solución de un compuesto de la Fórmula 400, en NMP, se agregó un exceso (tal como alrededor de

al menos 2 equivalentes) de cianuro de sodio y un exceso (tal como al menos 1 equivalente, por ejemplo, 1.35 equivalentes) de bromuro de níquel (II). Se agregó NMP adicional y la solución se calentó moderadamente a alrededor de 200°C y se agitó durante alrededor de 4 días. El producto, un compuesto de la Fórmula 401, se aisló y purificó opcionalmente.

A una solución de ~0°C de un compuesto de la Fórmula 401 en un solvente inerte, tal como el diclorometano, se agregó en exceso (por ejemplo dos o más equivalentes) de un agente reductor, como el DIBAL-H (tal como una solución 1M de DIBAL-H) en gotas, en ~3.5 horas, manteniendo una temperatura de reacción interna de $\leq$ 0°C. El producto, una mezcla de compuestos de las Fórmulas 402A y 402B, se aisló y purificó opcionalmente.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 3, a una solución de una mezcla de los compuestos de la Fórmula 402A y 402B, en un solvente inerte, tal como THF, se agregó un exceso (tal como de alrededor de .05 equivalentes) de un compuesto de la fórmula R_1-H, donde R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido y un exceso (tal como alrededor de 1.5 equivalentes) de un agente

reductor, tal como el triacetoxiborohidruro, en porciones, en ~40 minutos, manteniendo una temperatura de reacción interna debajo de aproximadamente 45°C. El producto, un compuesto de la Fórmula 403, se aisló y purificó opcionalmente.

Haciendo referencia al Esquema de Reacción 4, Etapa 4, a una solución de un compuesto de la Fórmula 403 en un solvente, tal como la acetona, se agregó alrededor de un equivalente de un compuesto de la fórmula R_2-NCO en gotas. La reacción se agitó por alrededor de una hora y opcionalmente, se calentó a reflujo. El producto, un compuesto de la Fórmula 405, se aisló y purificó opcionalmente.

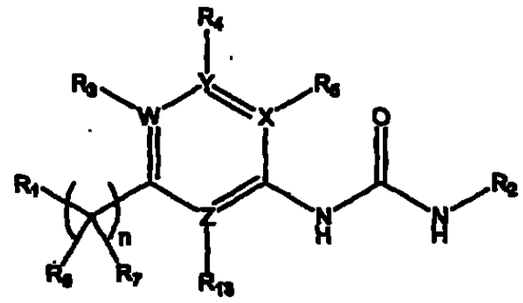
Una mezcla racémica se colocó opcionalmente sobre una columna cromatográfica y se separó en los enantiómeros (R) y (S).

Un compuesto de la Fórmula I se puso en contacto, opcionalmente, con un ácido aceptable farmacéuticamente para formar la sal de adición con ácido correspondiente.

Una sal de adición con ácido, aceptable farmacéuticamete, de la Fórmula I, se uso en contacto, opcionalmente, con una base para formar la base libre correspondiente de la Fórmula I.

Ciertas modalidades de la invención incluyen o emplean los compuestos de la Formula I, que tienen las siguientes combinaciones y permutaciones de los grupos sustituyentes. Ellos están presentes para producir otras combinaciones y permutaciones de grupos sustituyentes, los cuales, para fines de brevedad no se han descrito específicamente aquí, pero se debe apreciar se encuentran dentro de las enseñanzas de la presente descripción.

En ciertas modalidades, la invención se refiere a cuando menos una entidad química, escogida de los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

y sus sales farmacéuticamente aceptables, quelatos, complejos no covalentes, prodrogas y sus mezclas, en donde:

W, X, Y y Z son, independientemente, -C= ó -N=, con la condición que no más de dos de W, X, Y y Z sean -N=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido, ciclolquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando W es -C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;

R_4 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando Y es -C=, y R_4 está ausente cuando Y es -N=;

R_5 es hidrógeno, halógeno, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando X es -C=, y R_5 está ausente cuando X es -N=;

R_{13} es hidrógeno, halógeno, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, o heteroarilo opcionalmente sustituido, cuando Z es -C=, y R_{13} está ausente cuando Z es -N=;

R_6 y R_7 son, independientemente, hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido; o R_6 y R_7 tomados junto con el átomo de carbono al cual se unen, forman un anillo de 3 a 7 miembros, opcionalmente sustituido, el cal incorpora, opcionalmente, uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados de N, O y S en el anillo.

En ciertas modalidades, uno de W, X, Y y X e -N=.

En ciertas modalidades R_1 es $-NR_8R_9$, donde R_8 es alquilo inferior y R_9 es alquilo opcionalmente sustituido, heyerocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, o sulfonilo opcionalmente sustituido,.

En ciertas modalidades, R_8 es metilo o etilo.

En ciertas modalidades, R_9 es $-(CO)OR_{10}$, donde R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior (tal como metilo o etilo). En ciertas modalidades, R_{10} es hidrógeno, metilo o etilo.

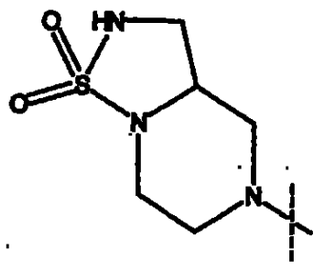
En ciertas modalidades, R_9 es $-)SO_2)-R_{17}$, donde R_{17} es alquilo inferior o $-NR_{11}R_{12}$, donde R_{11} y R_{12} son, independientemente, hidrógeno o alquilo inferior (tal como metilo o etilo).

En ciertas modalidades, R_9 es alquilo opcionalmente sustituido, con amino opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, R_9 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

En ciertas modalidades, R_1 se selecciona de piperazinilo opcionalmente sustituido, 1,1-dioxo-1λ^6-[1,2,5]tiadiazolidin-2-ilo opcionalmente sustituido; 3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-c]oxazol-6-ilo opcionalmente sustituido, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo opcionalmente sustituido; motfolinilo opcionalmente sustituido, 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido; pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido; piperidina opcionalmente sustituida-i-ilo opcionalmente sustituido; azepanilo opcionalmente sustituido; 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido; 1-oxo-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona opcionalmente sustituida, 5,6,7,8-

tetrahidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo opcionalmente sustituido, y



opcionalmente sustituido.

En ciertas modalidades, R_1 es piperazinilo opcionalmente sustituido, piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido. pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido., azepanilo opcionalmente sustituido. o 1,3-diazepanilo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piperazinolo opcionalmente sustituido. En ciertas modalidades, R_1 es piperidinilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R_2 es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R_2 es fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, iso-oxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo

opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido y piridazinilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, R_2 se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-1-óxido, fenilo, pirimidin-5-ilo y isoxazol-3-ilo, en los que cada piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-1-óxido, fenilo, pirimidin-5-ilo e isoxazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halo (como flúor o cloro), ciano o acetilo. En determinadas realizaciones, R_2 es piridin-3-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo inferior; R_2 es piridin-4-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo; pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R_2 es piridin-3-ilo; 6-metil-piridin-3-ilo; 6-ciano-piridin-3-ilo; 6-acetil-piridin-3-ilo; 6-trifluorometil-piridin-3-ilo; piridin-4-ilo; 2-metil-piridin-4-ilo; fenilo; 4-fluorofenilo; 4-clorofenil; o 5-metil-isoxazol-3-ilo.

En determinadas realizaciones, n es uno. En determinadas realizaciones, n es dos. En determinadas realizaciones, n es tres.

En determinadas realizaciones, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, aminocarbonilo,

alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incorpora uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

En determinadas realizaciones, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo. En determinadas realizaciones, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno. En determinadas realizaciones, n es uno y, R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo. En determinadas realizaciones, n es uno y R_6 es metilo, y R_7 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, n es dos y cada R_6 y R_7 es hidrógeno. En determinadas realizaciones, n es tres y cada R_6 y R_7 es hidrógeno, -metil-isoxazol-3-ilo.

En determinadas realizaciones, R_3 es hidrógeno, ciano, alquilo inferior (como metilo o etilo) o halo (como cloro o flúor). En determinadas realizaciones, R_3 es hidrógeno o flúor.

En determinadas realizaciones, R_4 es hidrógeno, piridinilo, halo o alquilo inferior opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R_4 es hidrógeno, piridinilo, trifluorometilo o flúor.

En determinadas realizaciones, R_5 es hidrógeno, piridinilo, halo o alquilo inferior opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R_5 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o trifluorometilo.

En determinadas realizaciones, R_{13} es hidrógeno, alquilo inferior (como metilo o etilo), hidroxilo o halo, hidrógeno, halógeno, hidroxilo o alquilo inferior En determinadas realizaciones, R_{13} es hidrógeno o flúor.

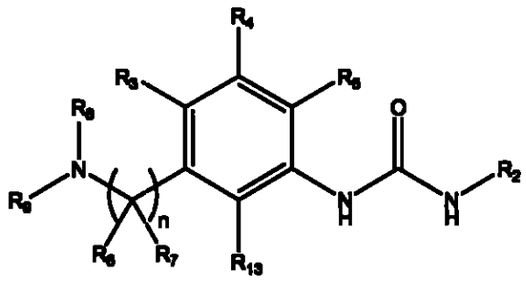
En determinadas realizaciones, R_3, R_4, R_5 y R_{13} son hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} no es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} es halo, alquilo inferior opcionalmente sustituido o ciano y los otros son hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} es halo, metilo o ciano y los otros son hidrógeno. En determinadas realizaciones, dos de R_3, R_4, R_5 y R_{13} son halo o ciano y los otros son hidrógeno.

En determinadas realizaciones, uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} es flúor y los otros son hidrógeno. En determinadas realizaciones, uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} es ciano y los otros son hidrógeno. En determinadas realizaciones, dos de R_3, R_4, R_5 y R_{13} no son hidrógeno. En determinadas realizaciones, dos de R_3, R_4, R_5 y R_{13} son halo y los otros son hidrógeno.

En determinadas realizaciones, dos de R_3, R_4, R_5 y R_{13} son flúor y los otros son hidrógeno.

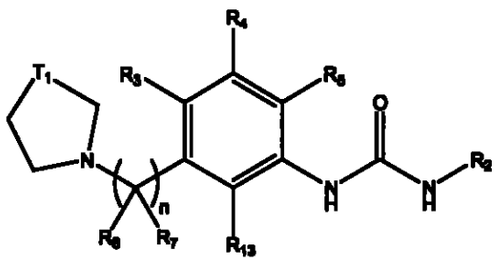
En determinadas realizaciones, la entidad química de la Fórmula I se selecciona de una entidad química de la Fórmula Ib



Fórmula Ib

en la que R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_8, R_9, R_{13} y n son tal como se describió para los compuestos de la Fórmula 1.

En determinadas realizaciones, la entidad química de la Fórmula I se selecciona entre una entidad química de la Fórmula Ic



Fórmula Ic

en la que R_2, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13} y n son tal como se describió para los compuestos de la Fórmula 1 y en la que T_1 es $-CHR_{14}-$, $-NR_{15}CHR_{14}-$, $-CHR_{14}NR_{15}-$ o $-CHR_{14}CHR_{14}-$; y

cada R_{14} y R_{15} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, T_1 es $-NR_{15}CHR_{14}-$, es decir, R_1 es un anillo piperazinilo sustituido con R_{14} y R_{15}. En determinadas realizaciones, T_1 es $-CHR_{14}CHR_{14}-$.

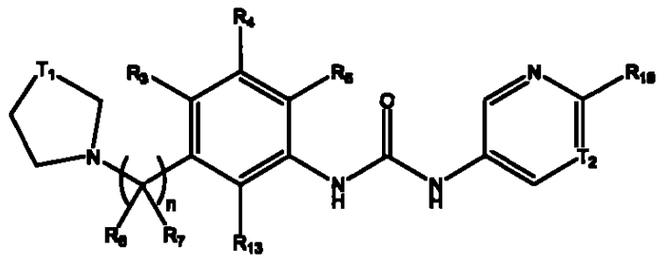
En determinadas realizaciones, R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, N,N-dimetilcarbamoilo, acetilo, propionilo, isobutirilo, propoxi, metoxi, ciclohexilmetiloxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, azetidin-1-ilsulfonilo, dimetilamino sulfonilo, metansulfonamido, N-metil-metansulfonamido, etansulfonamido, N-metil-etansulfonamido, N-metoxicarbonil-N-metilamino, N-etoxicarbonil-N-metilamino, N-isopropoxicarbonil-N-metilamino, N-*terc*-butoxicarbonil-N-

metilamino, acetamido, N-metilacetamido, N-metilpropionamido, N-metilisobutiramido, amino, metilamino, dimetilamino, N-metil-(dimetilamino sulfonil)amino y piperidin-1-ilo.

En determinadas realizaciones, R_{14} se selecciona entre hidrógeno, metilo y metoximetilo.

En determinadas realizaciones, R_{15} se selecciona entre acilo opcionalmente sustituido, alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido y sulfonilo opcionalmente sustituido. En determinadas realizaciones, R_{15} se selecciona entre alcoxicarbonilo inferior, alquilsulfonilo inferior y aminosulfonilo opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, la entidad química de la Fórmula I es una entidad química de la Fórmula Id:



Fórmula Id

en la que T_1, R_3, R_4, R_5, R_6, R_7, R_{13} y n son tal como se describió para los compuestos de la Fórmula 1c y en la que T_2 es -C= o -N=; y R_{16} se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, acilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido.

En determinadas realizaciones, T_2 es -C=.

En determinadas realizaciones, T_2 es -N=.

En determinadas realizaciones, R_{16} se selecciona entre hidrógeno, metilo, flúor, ciano, metoxi y acetilo. En determinadas realizaciones, R_{16} es hidrógeno o metilo.

En determinadas realizaciones,

W, X, Y y Z son-C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es $-NR_8R_9$, en el que R_8 es alquilo inferior y R_9 es acilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es piridin-3-ilo, opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo (como flúor); pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor.

En determinadas realizaciones,

W, X, Y y Z son-C=;

n es uno, dos o tres;

102

R_1 es $-NR_8R_9$, en el que R_8 es alquilo inferior y R_9 es acilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo (como flúor); pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor

En determinadas realizaciones,

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye un oxígeno, nitrógeno o azufre adicional en el anillo heterocíclico;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo (como flúor); pirimidin-5-ilo

102

opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor.

En determinadas realizaciones,

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye un oxígeno, nitrógeno o azufre adicional en el anillo heterocíclico;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo (como flúor); pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor, en los que

uno de R_3, R_4 y R_5 no es hidrógeno.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la Fórmula I es:

4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)-metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{[(etilsulfonil)metilamino]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)-piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

4-[(3-flúor-5-{[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-({4-[(metiletil)sulfonil]piperazinil}metil)-fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(2-metoxiacetil)piperazinil]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(propilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(1E)-1-(dimetilamino)-2-ciano-2-azavinil]-piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-({2-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

4-({3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metil-3-oxopiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil](3-piridilamino)-carboxamida;

N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)-piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)-carboxamida;

N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]-metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

(2S)-4-({5-flúor-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)-piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2S)-4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil](3-piridilamino)-carboxamida;

N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)-carboxamida;

N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil}-metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[(3S)-1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)pirrolidin-3-il]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil}-metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-{(3S)-1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}metoxi-N-metil-carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)-(pirimidin-5-ilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](pirimidin-5-ilamino)carboxamida;

1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo;

1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperidina-4-carboxilato de metilo;

4-[(3-flúor-5-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;

({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-fluorofenil}amino)-N-(3-piridil)-carboxamida;

{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-3-fluorofenil]amino}-N-(3-piridil)carboxamida;

N-[(3R)-1-({5-flúor-3-[(N-(3-piridil)carbamoil)-amino]fenil}metil)(3-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida;

({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-3-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

N-{(3R)-1-[(5-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

4-({3-flúor-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)-(isoxazol-3-ilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](isoxazol-3-ilamino)carboxamida;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

111

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

4-[(3-flúor-5-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino-]piperidil}metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)(4-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino-]fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilacetamida;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}-metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}-fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}-fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida;

(terc-butoxi)-N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilcarboxamida;

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-fluorofenil)amino-]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(1,3-oxazol-2-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(1-metilpirazol-3-il)amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

ácido 1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperidina-4-carboxílico;

N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(pirimidin-5-ilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metilcarboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil(metiletoxi)-carboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilpropanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metil-propanamida;

4-[(4-flúor-3-{[(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(4-metil(1,3-oxazol-2-il))amino]carbonil-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-propanoilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(2-metilpropanoil)piperazinil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({(3R)-3-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(metilamino)pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[5-({(3R)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida;

N-(5-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-3-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-flúor-5-{[4-(N-metilcarbamoil)piperidil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}(terc-butoxi)-N-metilcarboxamida;

N-{2-flúor-5-[(5-propanoil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de terc-butilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de etilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metiletilo;

N-(5-{[(3S)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-propanoilpiperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-(2-metilpropanoil)-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)pirrolidinil]-metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-[5-({(3S)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metil-acetamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metil-propanamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metilpropanamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-(5-{[4-(etoxi-N-metilcarbonilamino)piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[N-metil(metiletoxi)-carbonilamino]piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metil-propanamida;

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-2-metil-N-metil-propanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metil-propanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metil-propanamida;

N-{5-[((3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1S,4S)-5-oxa-2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metil-carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metil-carboxamida;

120

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil-(metiletoxi)carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida;

N-[2-flúor-5-(piperazinilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(3R)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de etilo;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metiletilo;

N-(5-{[(3R)-3-(metoximetil)-4-(metilsulfonil)-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

120

N-(5-{[(3S)-3-(metilamino)piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil-propanamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de terc-butilo;

N-(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(piridazin-4-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(3R)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(N-metilcarbamoil)piperidil]-metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-{5-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)etil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-(1,4-diazaperhidroepinilmetil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de etilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetil(1,4-diazaperhidroepinil))metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[(1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]dec-8-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-metoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-(azaperhidroepinilmetil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-piperidilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(ciclohexilmetoxi)piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[2-(metoximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2,4-difluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{2-flúor-5-[(4-propoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-metilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil](1,4-diazaperhidroepinil)}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de propilo;

N-{3-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metilsulfonil)(1,4-diazaperhidroepinil)]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)(1,4-diazaperhidroepinil)]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[(metiletil)sulfonil](1,4-diazaperhidroepinil)}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,4,5-trifluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

(terc-butoxi)-N-{1-[(4-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metil-carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

[(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

(3S)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo;

(3S)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de metilo;

(3R)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de metilo;

4-[(2-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-cloro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

2-{4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazinil}-N,N-dimetil-acetamida;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;

4-(3-{3-flúor-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}-propil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-(3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}propil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)-[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;

metil 4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato;

N-(5-{[((3S)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(3R)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo;

N-(5-{[((3R)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-flúor-fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxicarboxamida;

etoxi-N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-carboxamida;

N-[5-({4-[etil(etilsulfonil)amino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}acetamida;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)-metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-(trifluorometil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-metil-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,6-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-cloro-2-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

[(6-acetil(3-piridil))amino]-N-{5-[(4-acetil-piperazinil)metil]-2-fluorofenil}carboxamida;

4-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}piperidincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(1-acetil(4-piperidil))metilamino]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({[1-(etilsulfonil)(4-piperidil)]metilamino}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]etil}-metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]etil}-metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino]-carboxamida;

4-[(2-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-(trifluorometil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)-amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil]-amino}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil]amino}-metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida;

4-[(2-ciano-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3,4-difluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)-amino]etil}amino)metil]fenil}[(4-fluorofenil)amino]-carboxamida;

N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)-amino]carboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

132

N-[3-((1S)-1-piperaziniletil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-(3-{(1S)-1-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino-]etil}amino)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-(5-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-1,2,3,4-tetrahidronaphthil)piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino-
]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;
N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]-2-fluorofenil}[(6-
metil(3-piridil))amino]carboxamida;
(3R)-4-metil-3-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;
(3S)-4-metil-3-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;
4-[(2,4-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;
(terc-butoxi)-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-
etil]carboxamida;
N-[2-(2-aminoetil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-
metil(3-piridil))amino]carboxamida;
4-[(2,5-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;
metoxi-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-
carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-
etil]carboxamida;
{metoxi-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-
(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]-carbonilamino}-
formato de metilo;

(terc-butoxi)-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]-carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-{2-[2-(metilamino)etil](5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)}carboxamida;

4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-(3-{2-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-(5-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)etil]acetamida;

N-[2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}etil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-(2-{2-[(dimetilamino)carbonilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

4-(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}indanil)-piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

metoxi-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-etil]carboxamida;

N-(2-{2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-[2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}etil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

(dimetilamino)-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-etil]carboxamida;

N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]-acetamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(2-{3-[(fenilmetoxi)-carbonilamino]propil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-carboxamida;

N-{2-[2-(dietilamino)etil](5-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolil)}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

136

N-[2-(3-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}propil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-(2-{3-[(etilsulfonil)amino]propil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-hidroxifenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{2-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]-etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-(2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}etil)fenil]-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(3-{2-[4-(metilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)-carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]-piperazincarboxilato de etilo;

N-(2-hidroxi-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[2-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-3-(3-piperazinilpropil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)propil]-piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(1-hidroxi-6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(1-hidroxi-6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazincarboxilato de fenilmetilo;

N-{3-[((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

({3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)-amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)metil]-2-flúor-fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}indanil)piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-{[2-flúor-3-({N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)-]carbamoil}amino)fenil]metil}piperazincarboxilato de metilo;

4-({2-flúor-3-[(N-(4-piridil)carbamoil)amino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

[(3-{[4-(azetidinilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(1-piperazinilindan-4-il)carboxamida;

N-[1-(4-acetilpiperazinil)indan-4-il][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{1-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]indan-4-il}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-{1-[4-(metilsulfonil)-piperazinil]indan-4-il}carboxamida;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{2-[(4-acetilpiperazinil)metil]indan-4-il}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}indan-4-il)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}indan-4-il)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)indan-4-il][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazincarboxilato de terc-butilo;

(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazincarboxilato de metilo;

({3-[((6S,2R)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazinil}-N,N-dimetilcarboxamida;

[(3-{[(6S,2R)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazinil]-metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida;

{[3-({(6S,2R)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-2,6-dimetil-piperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

N-[2-flúor-3-(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-ilmetil)-fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

ácido 2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}benzoico;

N-{2-flúor-3-[(3-metil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(3-etil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(4-piridilamino)-carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)(4-piridilamino)carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

1-(3-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(6-fluoropiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo;

1-(3-(((2R,6S)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N,3,5-tetrametilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-bencilo;

1-(3-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-metilo;

4-(2-flúor-3-(3-piridin-3-ilureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;

1-(3-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(2-flúor-3-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(3-((4-(azetidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(3-(((2R,6S)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il)urea;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N,3,5-tetrametilpiperazin-1-sulfonamida;

4-(2-flúor-3-(3-(isoxazol-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(4-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2,6-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3,4-difluoro-5-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)etil)-piperazin-1-carboxilato de (S)-etilo;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(6-piridin-3-il)ureido)fenil)-etil)piperazin-1-carboxilato de (S)-metilo;

4-(2,5-difluoro-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-propil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-propil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-(3-(3-flúor-5-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)-propil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

ácido {3-flúor-5-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-metil-amida etansulfónico;

ácido {3-flúor-5-[3-(piridin-3-il)-ureido]-bencil}-metil-amida etansulfónico;

1-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(piridin-3-il)-urea;

1-[3-Flúor-5-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(2-metoxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-[3-(4-Etansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-urea;

dimetilamida del ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(2-metil-pirimidin-5-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-sulfónico;

éster metílico del ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(pirimidin-5-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-carboxílico;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperidin-3-il)-N-meti-(N',N'-dimetilamino)sulfonamida;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)bencil)piperidin-3-il)-N-meti-(N',N'-dimetilamino)sulfonamida;

(E)-N'-ciano-4-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboximidamida; o

(S)-1-(3-(1-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)fenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea.

En determinadas realizaciones, el compuesto de la Fórmula 1 se selecciona entre

4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-fenil)metil]-piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2S)-4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazin-carboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)-amino]piperidil}metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]-carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

[(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]-metil}-5-fluorofenil)-carboxamida;

4-[(2,6-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3,4-difluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)-etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(2,4-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,5-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

{[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetil-piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-{[2-flúor-3-({N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)]-carbamoil}amino)fenil]metil}piperazincarboxilato de metilo;

4-({2-flúor-3-[(N-(4-piridil)carbamoil)amino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo; y

N-(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)-(4-piridilamino)carboxamida.

Las entidades químicas descritas en la presente son selectivas y modulan el sarcómero cardiaco, y son útiles para unirse y/o potenciar la actividad de la miosina

cardiaca, aumentando la velocidad a la cual la miosina hidroliza ATP. Tal como se utiliza en este contexto, "modular" significa bien aumentar o disminuir la actividad de la miosina, mientras que "potenciar" significa aumentar la actividad. También se ha determinado en compuestos representativos de prueba de la invención, que su administración puede además aumentar la fuerza contráctil en la fibra de músculo cardiaco.

Las entidades químicas, composiciones farmacéuticas y métodos de la invención se utilizan para tratar cardiopatías que incluyen, aunque sin limitarse a ello: insuficiencia cardiaca congestiva aguda (o descompensada) e insuficiencia cardiaca congestiva crónica; particularmente enfermedades asociadas con la disfunción cardiaca sistólica. Las utilidades terapéuticas adicionales incluyen la administración para estabilizar la función cardiaca en pacientes que esperan un trasplante de corazón, y ayudar a un corazón detenido o demorado a retomar su función normal después de una derivación.

La miosina emplea hidrólisis de ATP en el sarcómero para producir fuerza. Por lo tanto, un incremento en la hidrólisis de ATP correspondería a un incremento en la fuerza o velocidad de la contracción muscular. En presencia de actina, la actividad de la

miosina ATPasa es estimulada >100 veces. En consecuencia, la hidrólisis de ATP no solamente mide la actividad enzimática de la miosina sino también su interacción con el filamento de actina. Un compuesto que modula el sarcómero cardiaco puede identificarse mediante un incremento o disminución en el índice de hidrólisis de ATP por la miosina, en ciertas realizaciones, exhibiendo un incremento de 1,4 veces en concentraciones inferiores a 10 μM (como inferiores a 1 μM). Los ensayos para dicha actividad pueden emplear miosina de origen humano, aunque usualmente se utiliza la miosina de otros organismos. También se utilizan los sistemas que modelan la función regulatoria de calcio en la miosina que se une al filamento fino marcado.

Alternativamente, se puede usar la preparación de un sarcómero bioquímicamente funcional para determinar la actividad de ATPasa *in vitro*, por ejemplo, como se describe en la publicación estadounidense con nº de serie 09/539.164, presentada el 29 de marzo de 2000. El comportamiento bioquímico funcional del sarcómero, incluyendo la sensibilidad al calcio de la hidrólisis de ATPasa, se puede reconstituir combinando sus componentes individuales purificados (particularmente incluyendo sus componentes regulatorios y la miosina). Otra preparación funcional es el ensayo de movilidad *in vitro*. Se puede

llevar a cabo añadiendo el compuesto de prueba a un portaobjetos unido a miosina y observando la velocidad de los filamentos de actina que se deslizan sobre la superficie de vidrio cubierta por miosina (Kron SJ. (1991) Methods Enzymol. 196:399-416).

El índice *in vitro* de hidrólisis de ATP se correlaciona con la actividad potenciadora de la miosina, que se puede determinar vigilando la producción de ADP o de fosfato, por ejemplo, tal como se describe en la publicación internacional con nº de serie 09/314.464, presentada el 18 de mayo de 1999. La producción de ADP también se puede vigilar acoplando la producción de ADP a la oxidación de NADH (usando las enzimas piruvato cinasa y lactato deshidrogenasa) y vigilando el nivel de NADH, ya sea por absorbancia o fluorescencia (Greengard, P., *Nature* 178 (Parte 4534): 632-634 (1956); *Mol Pharmacol* 1970 Jan;6(1):31-40). La producción de fosfato se puede vigilar usando purina nucleósido fosforilasa para acoplar la producción de fosfato a la escisión de un análogo de purina, que resulta en un cambio bien en la absorbancia (*Proc Natl Acad Sci EE. UU.* 1992 Jun 1;89(11):4884-7) o en la fluorescencia (*Biochem J* 1990 Mar 1;266(2):611-4). Si bien se puede emplear una única medición, en general se han de tomar mediciones múltiples de la misma muestra en

diferentes momentos para determinar el índice absoluto de actividad de la proteína; dichas mediciones poseen especificidad superior, particularmente en presencia de compuestos de prueba que tienen propiedades de absorbancia o fluorescencia similares a aquellas de la lectura enzimática.

Los compuestos de prueba se pueden ensayar en un modo altamente paralelo usando placas con pocillos múltiples, disponiendo los compuestos individualmente en placas o probándolos en mezclas. Los componentes del ensayo que incluyen el complejo proteínico diana, enzimas de acoplamiento y sustratos, y ATP se pueden añadir luego a los pocillos y medir la absorbancia o fluorescencia de cada pocillo de la placa con una lectora de placas.

Existe un método que utiliza un formato de placa de 384 pocillos y un volumen de reacción de 25 µl. Se utiliza un sistema enzimático acoplado a piruvato cinasa/lactato deshidrogenasa (Huang TG and Hackney DD. (1994) J Biol Chem 269(23):16493-16501) para medir el índice de hidrólisis de ATP en cada pocillo. Como apreciarán las personas experimentadas en la técnica, los componentes del ensayo se añaden en tampones y reactivos. Ya que los métodos descritos en la presente permiten mediciones cinéticas, se optimizan los períodos de

incubación para obtener señales de detección adecuadas en el fondo. El ensayo se realiza en tiempo real, produciendo la cinética de la hidrólisis de ATP, que aumenta la relación señal-ruido del ensayo.

La modulación de la ATPasa y/o la fuerza contráctil de la fibra de músculo cardiaco también se puede medir usando fibras cardiacas permeabilizadas con detergente (también denominadas fibras cardiacas sin cubierta) o miofibrillas (fragmentos musculares subcelulares), por ejemplo, tal como lo describen Haikala H, et al (1995) J Cardiovasc Pharmacol 25(5):794-801. Las fibras cardiacas sin cubierta retienen su organización sarcomérica intrínseca, pero no retienen todos los aspectos del ciclo del calcio celular; este modelo ofrece dos ventajas: primero, la membrana celular no es una barrera para la penetración del compuesto y, segundo, la concentración de calcio está controlada. Por lo tanto, cualquier incremento en la ATPasa o fuerza contráctil es una medida directa del efecto del compuesto de prueba sobre las proteínas sarcoméricas. Las mediciones de ATPasa se realizan utilizando métodos tales como los precedentemente descritos. Las mediciones de tensión se realizan montando un extremo de la fibra muscular a un pilar fijo y el otro extremo a un transductor capaz de medir la fuerza. Después

de estirar la fibra para eliminar partes flojas, el transductor de fuerza registra el aumento de tensión a medida que la fibra comienza a contraerse. A esta medición se la llama tensión isométrica, ya que no se permite que se acorte la fibra. La activación de la fibra muscular permeabilizada se lleva a cabo disponiéndola en una disolución tamponada de calcio, y luego añadiendo el compuesto de prueba o control. Cuando se probaron de este modo, las entidades químicas descritas en la presente causaron un incremento en la fuerza en concentraciones de calcio asociadas con la actividad contráctil fisiológica, pero muy poco aumento de la fuerza para relajar el tampón en bajas concentraciones de calcio o en ausencia de calcio (el punto de referencia EGTA)

La selectividad del sarcómero cardiaco y la miosina cardiaca se puede determinar sustituyendo componentes del sarcómero no cardiacos y miosina en uno o más de los ensayos anteriormente descritos y comparando los resultados obtenidos con aquellos obtenidos utilizando los equivalentes cardiacos.

La capacidad de una entidad química para aumentar el índice observado de ATPasa en un ensayo de sarcómero reconstituido *in vitro* o miofibrilla podría ser el resultado de un incremento en la velocidad de recambio de

156

S1-miosina o, alternativamente, un incremento en la sensibilidad de un filamento de actina marcado a la activación de Ca^{++}. Para distinguir entre estos dos modos de acción posibles, se mide inicialmente el efecto de la entidad química sobre la actividad de ATPasa de S1 con filamentos de actina no marcados. Si se observa un aumento en la actividad, podría refutarse el efecto de la entidad química sobre el aparato regulatorio responsivo de Ca. Se puede usar un segundo ensayo más sensible para identificar las entidades químicas cuyo efecto activador sobre la S1-miosina esté potenciado en presencia de una actina marcada (en comparación con los filamentos de actina pura). En este segundo ensayo, se comparan las actividades de la S1 cardiaca y la S1 esquelética en filamentos de actina regulada cardiaca y esquelética (en las 4 permutaciones).

La evaluación inicial de la actividad *in vivo* se puede determinar en modelos celulares de contractilidad de miocitos, p. ej., tal como lo describen Popping S, et al ((1996) Am. J. Physiol. 271: H357-H364) y Wolska BM, et al ((1996) Am. J. Physiol. 39:H24-H32). Una ventaja del modelo miocítico es que los sistemas componentes que originan cambios en la contractilidad se pueden aislar y se puede determinar el sitio/(s) principal de acción. Las entidades químicas de actividad celular (por ejemplo, seleccionar las

156

entidades químicas que tengan el siguiente perfil: > 120% incremento en el acortamiento fraccionario en comparación con la situación inicial en 2 μM, o que resulten en cambios en la longitud diastólica (< 5% cambio)) se pueden determinar entonces en modelos de órganos enteros, como el modelo de Corazón Aislado (Langendorff) de la función cardiaca, *in vivo* usando ecocardiografía o medidas hemodinámicas invasivas, y modelos de insuficiencia cardiaca basados en animales, como el modelo de oclusión de la arteria coronaria izquierda de ratas. Por último, la actividad para tratar cardiopatías se demuestra en estudios clínicos humanos a simple ciego controlados por placebo.

Las entidades químicas descritas en la presente se administran a una dosis terapéuticamente eficaz, p. ej., una dosis suficiente para proveer tratamiento para los estados de enfermedad previamente descritos. Si bien los niveles de dosificación en seres humanos deben aún optimizarse para las entidades químicas descritas en la presente, en general, una dosis diaria estará comprendida entre aproximadamente 0,05 y 100 mg/kg de peso corporal; en determinadas realizaciones, entre aproximadamente 0,10 y 10,0 mg/kg de peso corporal y, en determinadas realizaciones, entre aproximadamente 0,15 y 1,0 mg/kg de peso corporal. Por lo tanto, para administración a una

persona de 70 kg, en determinadas realizaciones, el intervalo de dosis sería de aproximadamente 3,5 a 7000 mg por día; en determinadas realizaciones, aproximadamente 7,0 a 700,0 mg por día, y en determinadas realizaciones, aproximadamente 10,0 a 100,0 mg por día. La cantidad de entidad química administrada dependerá, por supuesto, del sujeto y del estado de enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la afección, el modo y el esquema de administración y del criterio del médico que la prescriba; por ejemplo, un intervalo de dosis probable para administración oral sería aproximadamente 70 a 700 mg por día, mientras que para administración intravenosa, un intervalo de dosis probable sería aproximadamente 70 a 700 mg por día, dependiendo de la farmacocinética del compuesto.

La administración de las entidades químicas descritas en la presente se puede efectuar vía cualquiera de los modos de administración aceptados para agentes que prestan utilidades similares, incluyendo, aunque sin limitarse a ello, administración oral, sublingual, subcutánea, intravenosa, intranasal, tópica, transdérmica, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. Las administraciones oral y

parenteral son habituales para tratar las indicaciones que son objeto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólidas, semisólidas, líquidas y en aerosol, como p. ej., comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios, aerosoles o similares. Las entidades químicas también se pueden administrar en formas de dosificación de liberación prolongada o controlada, incluyendo inyecciones de liberación prolongada, bombas osmóticas, píldoras, parches transdérmicos (incluyendo electrotransporte) y similares, para administración prolongada y/o por pulsos a una velocidad predeterminada. En determinadas realizaciones, las composiciones se proveen en formas de dosificación unitarias adecuadas para administración simple de una dosis precisa.

Las entidades químicas descritas en la presente se pueden administrar solas o más típicamente en combinación con un vehículo, excipiente convencional o similar (p. ej., manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmeolsa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa, carbonato de magnesio y similar). Si se desea, la composición farmacéutica puede también contener cantidades menores de sustancias

auxiliares no tóxicas tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes tampón de pH y similares (p. ej., acetato de sodio, citrato de sodio, derivados de ciclodextrina, sorbitan monolaurato, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina y similares). En general, dependiendo del modo de administración que se tenga como fin, la composición farmacéutica contendrá aproximadamente 0,005% a 95%; en determinadas realizaciones, aproximadamente 0,5% a 50% en peso de una entidad química. Las personas con experiencia en la técnica conocen los métodos reales para preparar dichas formas de dosificación; por ejemplo, véase *Remington's Pharmaceutical Sciences*, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania.

A su vez, las entidades químicas descritas en la presente se pueden co-administrar, y las composiciones farmacéuticas pueden incluir otros agentes medicinales, agentes farmacéuticos, adyuvantes y similares. Los agentes activos adicionales adecuados incluyen, por ejemplo: terapias que retardan el avance de la insuficiencia cardiaca regulando por disminución la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir la remodelación cardiaca (p. ej., inhibidores ACE o bloqueadores β); terapias que mejoran la función cardiaca

estimulando la contractilidad cardiaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, como el agonista beta-adrenérgico dobutamina o el inhibidor de fosfodiesterasa milrinona); y terapias que reducen la precarga cardiaca (p. ej., diuréticos, como furosemida). Otros agentes activos adicionales adecuados incluyen vasodilatadores, digitoxina, anticoagulantes, antagonistas mineralocorticoides, bloqueantes del receptor de angiotensina, nitroglicerina, otros inotropos y cualquier otra terapia utilizada en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca.

En determinadas realizaciones, las composiciones tendrán la forma de una píldora o comprimido y por lo tanto la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa, fosfato dicálcico o similar; un lubricante tal como estearato de magnesio o similar; y un aglutinante tal como almidón, goma acacia, polivinilpirrolidina, gelatina, celulosa, derivados de celulosa o similares. En otra forma de dosificación sólida, se encapsula un polvo, esfera, disolución o suspensión (p. ej., en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) en una cápsula de gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables se pueden preparar, por ejemplo, disolviendo, dispersando, etc. por lo menos una entidad

química y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (p. ej., agua, disolución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles, etanol o similar) para formar una disolución o suspensión. Las formas inyectables se pueden preparar de manera convencional, como disoluciones o suspensiones líquidas, como emulsiones o en forma sólida adecuada para disolución o suspensión en líquido antes de inyectar. El porcentaje de entidades químicas contenidas en dichas composiciones parenterales depende en gran medida de su naturaleza específica, como así también de la actividad de las entidades químicas y de las necesidades del paciente. No obstante, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo de 0,01% a 10% en disolución, y porcentajes superiores, si la composición es un sólido que posteriormente se diluirá en los porcentajes anteriormente mencionados. En determinadas realizaciones, la composición comprenderá 0,2-2% del agente activo en disolución.

Las composiciones farmacéuticas de las entidades químicas descritas en la presente también se pueden administrar a las vías respiratorias como un aerosol o disolución para un nebulizador, o como un polvo microfino para insuflación, solo o en combinación con un vehículo inerte tal como lactosa. En tal caso, las partículas de la composición farmacéutica tienen diámetros inferiores a 50

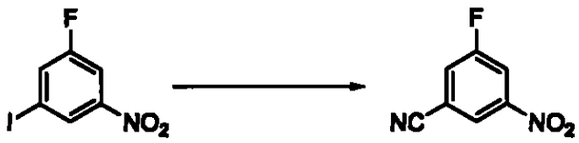
micrones, en determinadas realizaciones, inferiores a 10 micrones.

En general, para emplear las entidades químicas descritas en la presente en un método de prueba de la unión de miosina, se une miosina a un soporte y se añade al ensayo un compuesto de la invención. Alternativamente, las entidades químicas descritas en la presente se pueden unir al soporte y se puede añadir miosina. Las clases de compuestos entre las cuales se pueden hallar los nuevos agentes de unión incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en detecciones de bibliotecas químicas, análogos peptídicos, etc. Son de particular interés los ensayos de detección de agentes candidatos que tienen una baja toxicidad en células humanas. Se puede utilizar una amplia variedad de ensayos para este propósito, incluyendo ensayos de unión proteína-proteína *in vitro* marcados, ensayos de movilidad electroforética, inmunoensayos para unión de proteínas, ensayos funcionales (ensayos de fosforilación, etc.) y similares. Véase, p. ej., la patente estadounidense n° 6.495.337, incorporada a la presente por referencia.

Los siguientes ejemplos sirven para describir más íntegramente la manera de usar la invención precedentemente descrita. Se ha de entender que estos ejemplos no limitan

en modo alguno el verdadero alcance de la presente invención, sino que se presentan para fines ilustrativos. Todas las referencias citadas en la presente se incorporan por referencia en su totalidad.

Ejemplo 1 Etapa 1



1A **1B**

A una disolución de 1,0 eq de **1A** en DMF seca (0,37 M) se le añadió $Zn(CN)_2$ (0,92 equiv) y $Pd(PPh_3)_4$ (0,058 equiv). La mezcla de reacción se purgó con nitrógeno y se calentó hasta 80 °C durante toda la noche. Se añadió luego 0,023 equiv adicional de $Pd(PPh_3)_4$ y la reacción se calentó durante otras 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió luego hasta TA, se diluyó con EtOAc (aprox 1,5 veces el volumen de la mezcla de reacción) y se lavó la capa orgánica 3 veces con agua y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando 10% Et_2O/hexano como el eluyente, proporcionó **1B** como un sólido (90%).

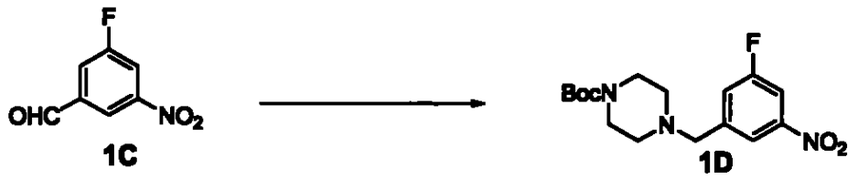
Ejemplo 1 Etapa 2



1B 1C

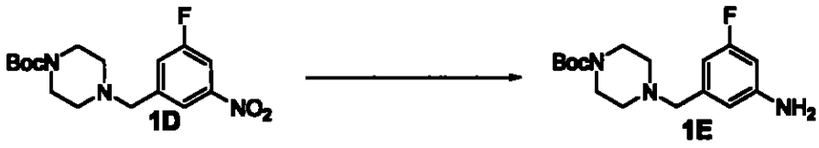
A una disolución de 1,0 equiv de **1B** en Et_2O seco (0,06 M) a 0 °C se le añadió gota a gota una disolución de hidruro de aluminio de diisobutil-litio (1,1 equiv, 1,0 M en hexanos) con jeringa. La disolución resultante se mantuvo a 0 °C durante toda la noche. La mezcla de reacción se añadió a una mezcla de hielo y ácido acético glacial. La mezcla de reacción se diluyó luego con acetato de etilo, y se extrajo la capa acuosa con acetato de etilo dos veces más. Las capas orgánicas combinadas se lavaron dos veces con bicarbonato sódico saturado y una vez con salmuera. Las capas orgánicas se secaron luego sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación sobre gel de sílice, usando 10% EtOAc/hexanos como el eluyente, produjo un sólido amarillo (100%) como una mezcla 80:20 de **1C**:**1B**.

Ejemplo 1 Etapa 3



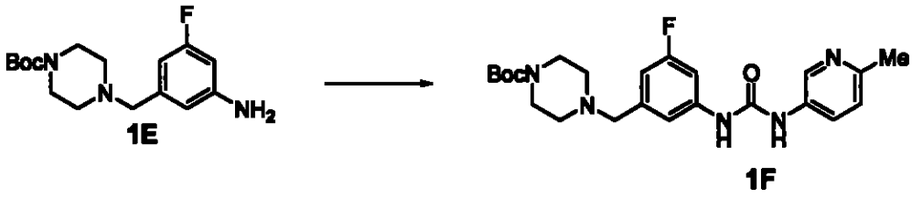
A una suspensión enfriada (0°C) de una mezcla 80:20 de 1C:1B (1,0 equiv) y boc-piperazina (aproximadamente 2 equiv) en una mezcla de HOAc y DCM (4,8 M boc-piperazina en 1:1,4 v/v HOAc/DCM) se le añadió triacetoxiborohidruro de sodio como un sólido durante aproximadamente 5 minutos. Se permitió calentar la reacción hasta TA y se agitó durante dos horas. La mezcla de reacción se enfrió repentinamente con bicarbonato de sodio saturado y se diluyó con acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa acuosa se lavó tres veces con acetato de etilo. Las capas orgánicas se combinaron y se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando 50% acetato de etilo/hexanos como el eluyente, proporcionó 1D (67,7%) como un aceite amarillo.

Ejemplo 1 Etapa 4



Se agitó una mezcla de 1,0 equiv de 1D y una cantidad catalítica de Pd/C al 10% (aproximadamente 10% en peso/peso) en MeOH (aproximadamente 0,6 M 1D en MeOH) en una atmósfera de H_2 de 50 psi durante 45 min. Después de reemplazar la atmósfera de H_2 con N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y ésta se lavó con MeOH. La concentración del MeOH produjo el aislamiento de 1E.

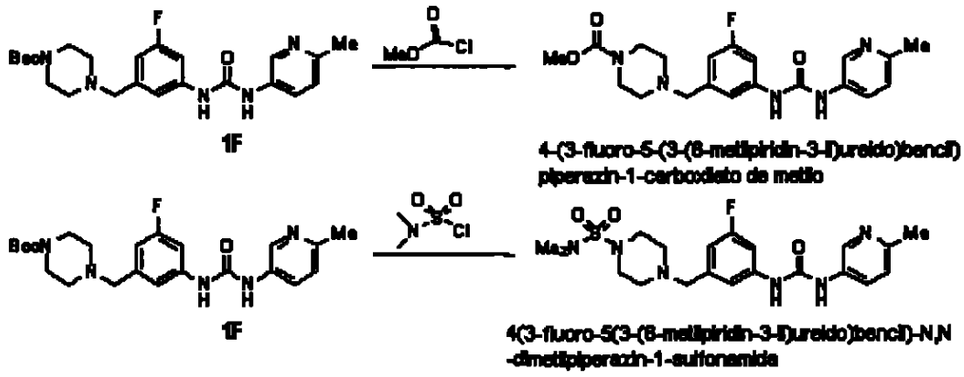
Ejemplo 1 Etapa 5



A una disolución de anilina 1E (1,0 equiv) en DCM seco (aproximadamente 0,1 M 1E en DCM) a TA bajo una atmósfera de N_2 se le añadió 2-metil-5-isocianatopiridina (exceso leve, aproximadamente 1,2 equiv) con jeringa. La mezcla se agitó durante 1 hora. A la mezcla de reacción se le añadió en secuencias bicarbonato sódico saturado acuoso y acetato de etilo. Las capas se separaron y la capa

orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% metanol/DCM como el eluyente, proporcionó 1F.

Ejemplo - 1 Etapas 6 y 7



A una disolución de 1,0 equiv de 1F en CH_2Cl_2 (aproximadamente 0,14 M 1F en DCM) se le añadieron 200 equiv de ácido trifluoroacético (TFA). La mezcla de reacción se agitó durante 30 min y se concentró. El residuo resultante se disolvió en EtOAc (aproximadamente 1,6 veces el volumen de la mezcla de reacción) y se lavó en secuencias con NaOH 3N (2 veces) y salmuera. La capa orgánica se secó (NaSO4) y se concentró para proveer la base libre deseada que se utilizó sin purificación adicional.

169

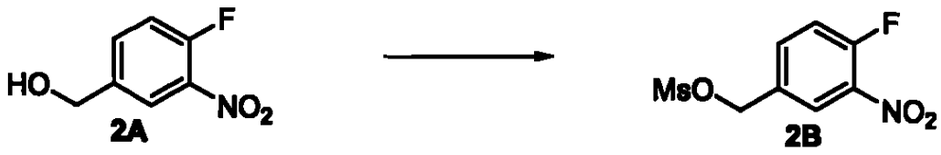
A una disolución de la base libre anteriormente mencionada 1,0 equiv y DIPEA (1,2 equiv) en THF seco (aproximadamente 0,2 M base libre en THF), se le añadió cloroformato de metilo (1,1 equiv) con jeringa y la mezcla resultante se agitó durante 1 h. A la mezcla se le añadió bicarbonato sódico acuoso seguido de acetato de etilo. La capa orgánica se separó y se lavó dos veces con bicarbonato sódico acuoso y una vez con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% MeOH/DCM como el eluyente, proporcionó 4-(3-fluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo. MS 402 (M+H).

A una disolución de la base libre anteriormente mencionada 1,0 equiv y DIPEA (1,2 equiv) en THF seco (aproximadamente 0,2 M base libre en THF) se le añadió cloruro de dimetilsulfamoilo · (1,1 equiv) con jeringa. Después de algunas horas, se completó la reacción. La mezcla se enfrió repentinamente con bicarbonato sódico acuoso, se diluyó con acetato de etilo y se lavó dos veces con bicarb y una vez con salmuera. Las capas acuosas combinadas se extrajeron una vez con acetato de etilo, y

169

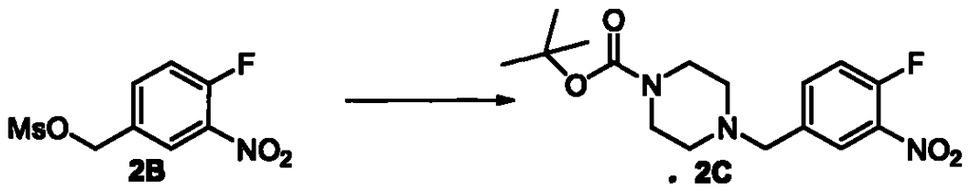
las capas orgánicas combinadas se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron *in vacuo*. La purificación por cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% MeOH/DCM como el eluyente, proporcionó 4-(3-fluoro-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida. MS 451 (M+H).

Ejemplo 2 Etapa 1



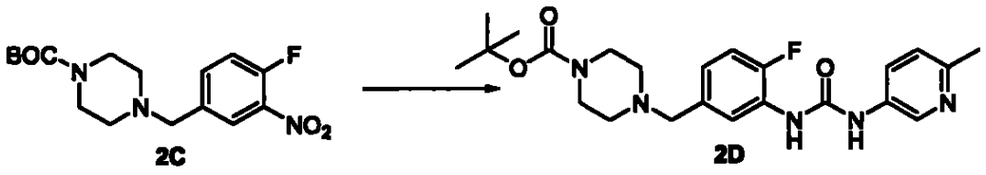
A (4-Fluoro-3-nitro-fenil)-metanol (2A) (1,0 equiv) en THF (aproximadamente 1 M 2A en THF) y piridina (aproximadamente 1,1 equiv) se le añadió (aproximadamente 1,1 equiv) cloruro de metansulfonilo. La mezcla se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente y luego se concentró. El residuo se purificó usando cromatografía rápida sobre sílice con 10%-50% EtOAc/hexanos como el eluyente para producir éster 4-fluoro-3-nitro-bencilílico del ácido metansulfónico (2B) (57%).

Ejemplo 2 Etapa 2



A 1,0 equiv de éster 4-fluoro-3-nitro-bencílico del ácido metansulfónico (2B) en DMF (aproximadamente 0,6 M 2B en DMF) se le añadió aproximadamente 1,05 equiv de TEA y aproximadamente 1,0 equiv de piperazin-1-carboxilato de *t*-butilo. La mezcla se agitó durante 30 min a temperatura ambiente, se diluyó con EtOAc, se lavó con disolución NH_4Cl, se secó (Na_2SO_4) y se evaporó. La purificación por cromatografía rápida sobre sílice con 50% EtOAc/hexanos como el eluyente produjo el éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-fluoro-3-nitro-bencil)-piperazin-1-carboxílico (2C).

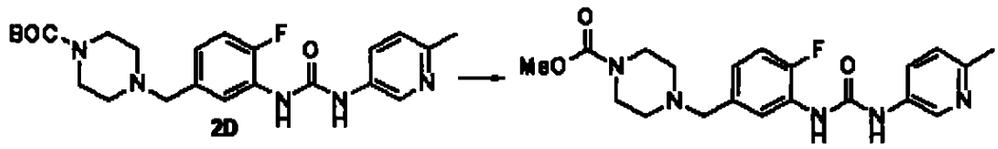
Ejemplo 2 Etapa 3

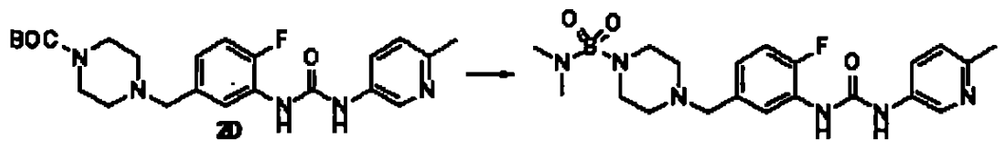


Se trató éster *terc*-butílico del ácido 4-(4-fluoro-3-nitro-bencil)-piperazin-1-carboxílico (2C, 1,0 equiv) en metanol (aproximadamente 0,2 M 2C en MeOH) con $Pd(OH)_2/C$ catalítico bajo hidrógeno a 60 psi (4.2 kg/cm²)

durante toda la noche. La mezcla se filtró a través de tierra diatomácea y se concentró hasta un aceite. Este aceite se disolvió en THF y se trató con 6-metilpiridina-3-isocianato (aproximadamente 1,05 equiv). Después de agitar a 50 °C durante 30 min, se concentró la mezcla. El residuo se purificó por HPLC de fase inversa para producir éster terc-butílico del ácido 4-{4-Fluoro-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (2D).

Ejemplo 2, Etapas 4 y 5





A 1,0 equiv de éster terc-butílico del ácido 4-{4-Fluoro-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-carboxílico (2D) en MeOH (aproximadamente 0,1 M 2D en MeOH) se le añadieron 2 volúmenes de HCl en dioxano (4 N) y la mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 15 min y se evaporó hasta un sólido. El sólido se combinó con DCM y se trató con (aproximadamente 5 equiv) de TEA y se

dividió en 3 porciones iguales de la mezcla de reacción A. Se trató una porción de la mezcla de reacción A con 1,2 equiv de cloruro de metilcarbonilo y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y se purificó por HPLC de fase inversa para producir éster metílico del ácido 4-{4-Fluoro-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-carboxílico. MS 402 (M+H). Se trató una segunda porción de la mezcla de reacción A con 1,2 equiv de cloruro de dimetilsulfamoilo y se agitó durante toda la noche. La mezcla resultante se concentró y purificó por HPLC de fase inversa para producir dimetilamida del ácido 4-{4-Fluoro-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-sulfónico. MS 451 (M+H).

Ejemplo 3 Etapa 1

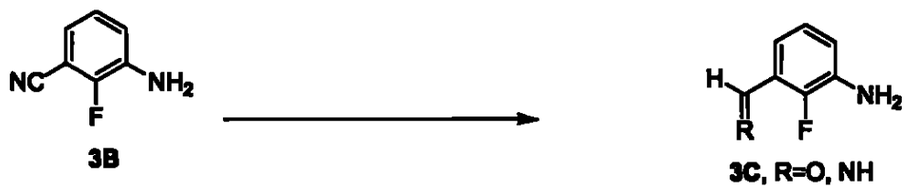


3A 3B

Se cargó un matraz con fondo redondo de 3 cuellos equipado con un agitador mecánico, pocillo térmico, condensador, borboteador de nitrógeno y manto de calor, con 3-cloro-2-fluoroanilina (3A)(1 equiv), 1-metil-2-pirrolidinona (aproximadamente 1,5 M 3A en NMP), cianuro de sodio (2,2 equiv) y (1,35 equiv) bromuro de níquel (II).

Finalmente, la concentración se diluyó a la mitad por la introducción de NMP adicional, y la disolución se calentó moderadamente hasta 200± 5°C y se agitó durante 4 días. La reacción se consideró completa por TLC (100% DCM, UV/tinte de ninhidrina). Se quitó el calor y se dejó enfriar la disolución hasta temperatura ambiente. La reacción se diluyó con un volumen de éter metílico de *terc*-butilo (MTBE) aproximadamente 3 veces aquel de la mezcla de reacción y se filtró a través de celita. La almohadilla de celita se enjuagó luego con MTBE. Los compuestos orgánicos se lavaron con agua de salmuera y salmuera. Los compuestos orgánicos combinados se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir un sólido marrón, que se secó al vacío (~30 en Hg) a 40 °C durante 8 horas para producir el compuesto de la Fórmula 3B (71% rendimiento).

Ejemplo 3 Etapa 2



3B **3C, R=O, NH**

Una disolución de **3B** en diclorometano (alrededor de 1.5 M de **3B** en DCM) a la temperatura ambiente (TA) bajo una mezcla de nitrógeno, se enfrió hasta ~0 °C y se agregaron en gotas 2.0 eq de hidruro de diisobutillitio-

aluminio (DiBA1G) en DCM, en ~3.5 horaas, manteniendo la temperatura de reacción interna en ≤9°C. Al completar la adición de DiBA1H, la mezcla de reacción se agregó en gotas, con agitación vigorosa, a una solución enfriada (~0°C) de 40 volúmenes de sal de Rochelle al 15% y 10 volúmenes de DCM, manteniendo la temperatura interna de reacción debajo de 10°C. El matraz se enjuagó con 10 volúmenes de DCM y se dejó calentar a la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas. Las capas se separaron y las capas acuosas se retroextrajeron con 20 volúmenes de DCM. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 20 volúmenes de agua. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se concentró para producir una espuma marrón, que se secó al vacío (~30 en Hg) a la TA para producir 3C (92% de rendimiento).

Ejemplo 3 Etapa 3



3C, R=O, NH

3D

Etapas 3A/B:

Una disolución de 1 eq de 3C, tetrahidrofurano (alrededor de 1.4 M de 3C en THF) 1.05 eq de piperazin-1-carboxilato de metilo (1,05 equiv), y se dejó agitar a

temperatura ambiente durante 3 horas. A la mezcla de racción se agregaron 1.5 eq de triacetoxiborohidruro en porciones durante ~40 min, manteniendo una temperatura de reacción interna inferior a 45°C. La reacción se agitó agitó durante la noche a la temperatura ambiente. A la mezcla de reacción, se agregarpn 5 volúmenes de agua, en gotas, en 1 hora, manteniendo la temperatura de reacción interna debajo de 30°C. Luego se agregó Acetato de etilo (EtOAc, 5 volúmenes) y las capas se separaron. Las capas acuosas se extrajeron de nuevo con 5 volúmenes de EtOAc. Las capasa orgánicas combinadas se lavaron con bicarbonato sódico saturado y se añadió bicarbonato sódico sólido según fue necesario para llevar el pH a 8 (pHydrion papers). Se separaron las capas y la capa orgánica se lavó con 5 volúmenes de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio y se añadió carbono activado en la etapa de secado. Los compuestos orgánicos se filtraron a través de Celite y la almohadilla de Celite se enjuagó 4 veces con EtOAc. Los compuestos orgánicos se concentraron y se secaron toda la noche en el evaporador giratorio (~30 en Hg a TA) para producir un aceite color ámbar amarronado.

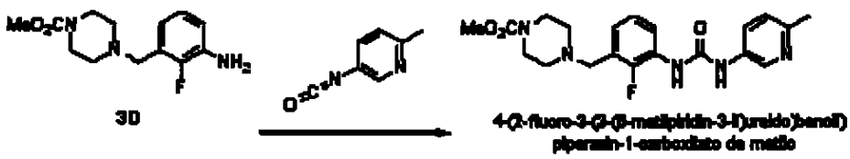
Etapa 3C:

Todos los cálculos se basan en la cantidad de 3C.

A 3 volúmenes de metanol (basado en 3C, R=O) bajo N2 sobre un baño de hielo/salmuera/acetona se agregaron 3 eq de cloruro de acetilo en gotas, en 3 horas, manteniendo la temperatura de reacción debajo de 0°C. La solución luego se agitó durante 1 hora más debajo de 0°C, Una solución de 1.0 eq de 3D sin purificar (de las Etapas 3A73B anteriores) en MeOH (alrededor de 3.6 M, con base en 3C, R = O) se agregaron en gotas en 30 minutos, manteniendo una temperatura de reacción interna debajo de 16°C. La reacción se dejó calentar hasta temperatura ambiente durante toda la noche. Los sólidos se filtraron al día siguiente y se enjuagaron con MeOH (2x 0,5 vol), 5 volúmenes de 1:1 éter metílico de *terc*-butilo (MTBE): MeOH y 5 volúmenes de MTBE.

Se absorbieron luego los sólidos en EtOAc y se añadieron bicarbonato sódico saturado y bicarbonato sódico sólido para llevar el pH a 8 (pHydrion papers). Las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio y se concentraron para producir un sólido anaranjado pálido que se secó al vacío (~30 en Hg) a ~40°C para producir 3D (50% rendimiento).

Ejemplo 3 Etapa 4



3D

4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil) piperazin-1-carboxilato de metilo

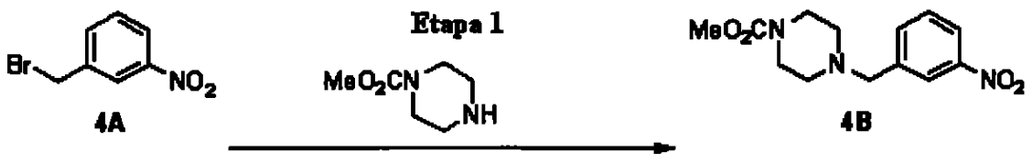
A una solución de 3D (alrededor de 2.7 M de 3D, en acetna) Se agregaron 1.0 eq de 5-isocianato-2-metil-piridina, en gotas, por 9 minutos. Se formó un precipitado voluminoso durante la adición, y la reacción se agitó duante 1 hora. La reacción se calentó luego hasta reflujo durante 1 hora y se enfrió hasta TA durante toda la noche. La reacción se filtró y se enjuagó con 1 volumen de acetona, luego tres veces con 2 volúmenes de acetato de etilo. Los sólidos se secaron al vacío (~30 en Hg) a 60 °C durante toda la noche para producir un polvo blanco (86% rendimiento) de 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo. El material se elaboró nuevamente de la siguiente manera:

El 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)-bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo anterior sse disolvió en acetona (aproximadamente 0,2 M) bajo N_2. La reacción se calentó a reflujo durante 2,5 horas y se enfrió hasta TA durante toda la noche. La reacción se filtró y enjuagó con 1 volumen de acetona, luego tres veces con 2 volúmenes de acetato de etilo. Los sólidos se secaron al

vacío (~30 en Hg) a 60 °C durante toda la noche para producir 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)-bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo como un polvo blanco (79% rendimiento). El material se volvió a elaborar de la siguiente manera:

El 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)-bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo anterior se disolvió en acetona (aproximadamente 0,2 M). La reacción se calentó luego hasta reflujo y se enfrió hasta TA durante toda la noche. La reacción se filtró y se enjuagó con 1 volumen de acetona, luego tres veces más con 2 volúmenes de acetato de etilo. Los sólidos se secaron al vacío (~30 en Hg) a 60 °C durante la noche para producir 4-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo como un polvo blanco (73% rendimiento). MS 402 (M+H).

Ejemplo 4 Etapa 1



Un matraz con fondo redondo de 3 cuellos se purgó con nitrógeno durante al menos diez minutos. . El matraz se cargo con 1.0 eq de **4A** , Ch_2Cl_2 (alrededor de 1.2M e **4A** en DCM) y alrededor de 1.1 eq de DIPEA. El matraz luego se

enfrió a 10±5 °C. Mientras el matraz se enfriaba, 1.2 eq de piperazin-1-carboxilato de metilo se absorbieron en CH_2Cl_2 (alrededor de 5.3 M) El material no se introdujo en la disolución, de modo que se añadió 0,05 eq adicional de DIPEA en DCM (aproximadamente 0,3 M), El material no entró en solución, y la suspensión luego se agregó en gotas en 50 minuitos, manteniendo una temperatura de reacción interna de ≤30°C. El baño de enfriamiento se removió y la mezccla de reacción se calentó a reflujo. La mezcla de reacción se mantuvo a reflujo durante 19 horas. 0.05 eq adicionales de 1-piperazin-carboxilato de metilo se agregaron, y la reación se llevó a reflujo durante 2.5 horas más. La reacción se enfrió a la TA y se lavó con 5 volúmenes de agua. A CAPA ACUOSA SE EXTRAJO DE NUEVCO CON 5 VOLÚMENES DE CH_2CL_2. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 5 volúmenes de 10% AcOH/agua. La capa orgánica se lavó luego con 5 volúmenes de de bicarbonato sódico saturado y 5 volúmenes de salmuera. La capa orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró vía un evaporador giratorio a 30±5 °C hasta un residuo. Se cargó MTBE al matraz del evaporador giratorio a 20±5 °C y se hizo girar el matraz hasta lograr una disolución. Se cargó hexano al matraz y se agitó la disolución durante 2,5 horas a 20±5 °C. Los

sólidos se filtraron y se enjuagaron con hexanos. Los sólidos se secaron a ≤40 °C al vacío máximo hasta que se logró una masa constante (~22 horas) para producir 4B como un sólido amarillo pálido (66% rendimiento).

Ejemplo 4 Etapa 2

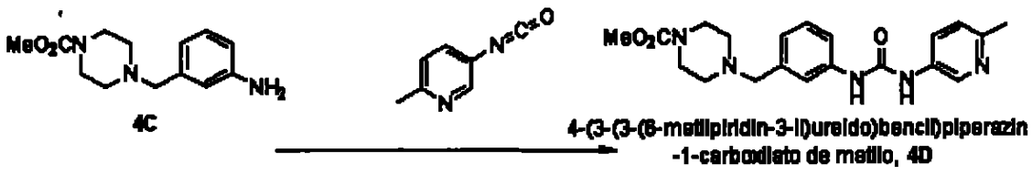


4B 4C

Se cargó un reactor de alta presión con una suspensión de 25% en peso de Pt/C relativa a 4B en THF seguida de una suspensión de 1,5 eq de K_2CO_3, 4B en 8 volúmenes de THF (aproximadamente 0,67 M), luego una disolución de 1,0 eq de 4B en THF /alrededor de 0.47 M). La camisa del reactor se ajustó en 10 °C, y el reactor se cargó con 50 psi (0.35 kg/kg²) de H_2 mientras se mantuvo una temperatura de reacción interna ≤30 °C. La reacción se agitó durante 9 horas, 45 min después se agitó durante otras 3,5 horas. La reacción se filtró. El matraz de reacción y los filtros se enjuagaron con 9 volúmenes de MeOH (con relación a 4B) y se concentró vía un evaporador giratorio a ≤50 °C. El residuo se disolvió en 4 volúmenes de EtOAc y se lavó con 4 volúmenes de agua. La capa de agua se retroextrajo con 4 volúmenes de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 4 volúmenes de

salmuera, se secaron sobre sulfato de sodio, se filtraron y se concentraron vía el evaporador giratorio a ≤50 °C para producir un residuo. Una vez que el disolvente había dejado de salir del evaporador giratorio, se cargó el residuo con 2 volúmenes de MTBE y se concentró la disolución vía el evaporador giratorio a ≤50 °C para producir un residuo. Una vez que el disolvente había dejado de salir del evaporador giratorio, el material se mantuvo en el evaporador giratorio al vacío máximo durante 15 horas. El MTBE (2 volúmenes) luego se cargó para triturar el material y el matraz se giró durante 2 horas. Los sólidos se filtraron y se enjuagaron con 0.5 volumen de MTBE. Los sólidos se secaron a ≤50 °C al vacío máximo hasta que se logró una masa constante (~22 horas) para producir 4C como un sólido amarillo pálido (87% rendimiento).

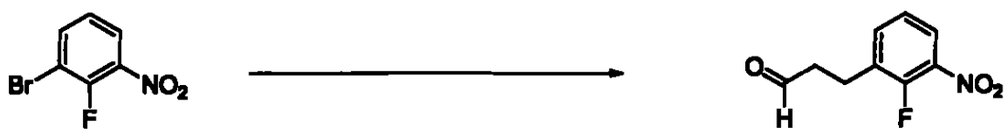
Ejemplo 4 Etapa 3



Un matraz con fondo redondo de 3 cuellos se purgó con nitrógeno durante por lo menos diez minutos. El matraz se cargó luego con 1,0 eq 4C en acetona (aproximadamente 0,6 M). El matraz se calentó a 27 °C para formar una

disolución. Se añadió gota a gota aproximadamente 1 equiv de 5-Isocianato-2-piridina durante 68 min, controlando la velocidad de adición para mantener la temperatura interna ≤ 45 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se mantuvo ≤ 45 °C durante ~5 horas. La reacción se calentó luego hasta un reflujo moderado durante 35 min, luego se volvió a enfriar hasta temperatura ambiente durante toda la noche (15 horas). Los sólidos se filtraron y enjuagaron con 0.45 volumen de acetona y 1.7 volumen de EtOAc. Los sólidos se secaron en una estufa de vacío ≤ 50 °C para producir **4D**, 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo (89% rendimiento). MS 384 (M+H).

Ejemplo 5 Etapa 1

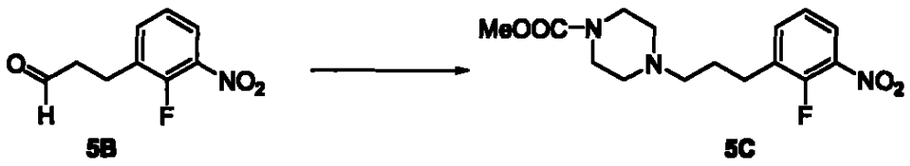


5A **5B**

A una mezcla de 1,0 eq de 2-fluoro-3-bromo-nitrobenceno (**5A**), 1,0 equiv de cloruro de tetrabutilamonio, 1,5 equiv de $NaHCO_3$ y 2,0 equiv alcohol alílico en DMF (aproximadamente 1M alcohol alílico en DMF) bajo una atmósfera de N_2, se le añadió 0,4 equiv $PdCl_2$. La mezcla de reacción se calentó hasta 60 °C y se agitó bajo

N_2 durante 16 horas. La temperatura se elevó hasta 70 °C y la mezcla de reacción se agitó durante 4 horas adicionales. se añadieron alícuotas adicionales de 1 equiv de alcohol alílico y 0,1 equiv de $PdCl_2$, y la mezcla de reacción se agitó bajo N_2 durante 6 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta temperatura ambiente y se diluyó con EtOAc. La mezcla se lavó de modo secuencial con agua, HCl 1N y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un residuo. La purificación sobre gel de sílice, usando 10% EtOAc/Hexano a 60% EtOAc/Hexano como el eluyente en gradiente, produjo 5B.

Ejemplo 5 Etapa 2

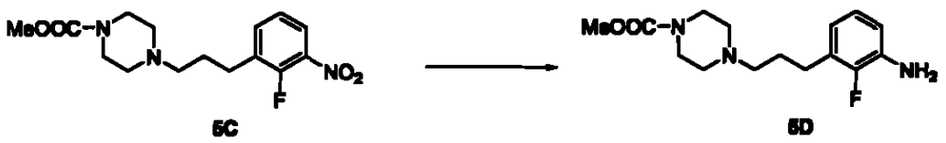


5B 5C

A una disolución de 1,0 equiv de 5B en CH_2Cl_2 (aproximadamente 0,04 M), bajo una atmósfera de N_2, se le añadió 1,3 equiv de sal de HCl de piperazin-1-carboxilato de metilo y luego 1,2 equiv de triacetoxiborohidruro de sodio. La mezcla de reacción se agitó a TA durante toda la noche. Se añadieron 0,5 equiv de sal de HCl de piperazin-1-carboxilato de metilo y luego 2 equiv de triacetoxiborohidruro de sodio a la mezcla de reacción y la

mezcla se agitó a TA durante 4 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó en secuencias con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un residuo. La purificación sobre gel de sílice, usando 2: 1 EtOAc/Hexano como el eluyente, produjo 5C.

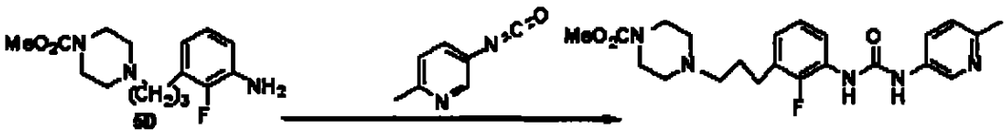
Ejemplo 5 Etapa 3



5C 5D

Se agitó una mezcla de 1 equiv de 5C y 50 equiv en peso de Pd/C al 10% en MeOH (0,06 M 5C en MeOH) en una atmósfera de 30 psi H_2 durante 2 horas. Después de reemplazar la atmósfera de H_2 con N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y ésta última se lavó con MeOH. La concentración de MeOH provocó el aislamiento de 5D en rendimiento prácticamente cuantitativo.

Ejemplo 5 Etapa 4

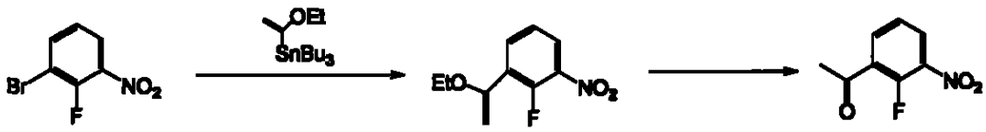


5D

4-(3-(2-fluoro-3(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil) propil)piperazin-1-carboxilato de metilo

A una disolución de 1 equiv de 5D en CH_2Cl_2 (aproximadamente 0,1 M) bajo una atmósfera de N_2 a TA, se le añadió 1 equiv de 5-isocianato-2-piridina y la mezcla resultante se agitó a TA durante 12 horas. La mezcla de reacción se diluyó con CH_2Cl_2 y se lavó en secuencias con agua y salmuera. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un residuo. La purificación por HPLC de fase inversa preparativa (columna C-18), usando 10% CH_3CN/agua hasta 100% CH_3CN como el eluyente en gradiente, produjo 4-(3-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)propil)-piperazin-1-carboxilato de metilo. MS 430 (M+H).

Ejemplo 6 Etapas 1 y 2



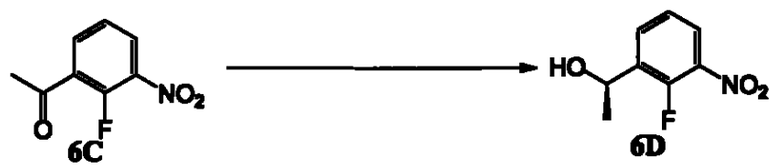
6A 6B 6C

Se añadió $PdCl_2(PPh_3)_2$ (0,05 equiv) a una mezcla de 1,0 equiv de 6A, 1,0 equiv de tributil(1-etoxivinil)-estaño en dioxano (aproximadamente 0,4 M) bajo N_2. La mezcla se calentó a 95 °C durante 4 horas bajo N_2. Se añadió una disolución en mezcla de 1:1 v/v EtOAc/ (1M KF) a la mezcla de reacción, y la mezcla se agitó durante 1 hora. Se filtró el precipitado. La capa orgánica se secó y se

concentró para producir 6B, que se utilizó sin purificación adicional.

A una mezcla de 6B en THF se le añadió aproximadamente 1 equiv de HCl 2N y la mezcla se agitó a TA durante 1 h. Se añadió $NaHCO_3$ saturado a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el THF y a la mezcla resultante se le añadió un volumen de éter aproximadamente 3 veces aquel del volumen de la mezcla de reacción. La capa orgánica se secó y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó sobre gel de sílice para obtener 6C (87% en 2 etapas).

Ejemplo 6 Etapa 3

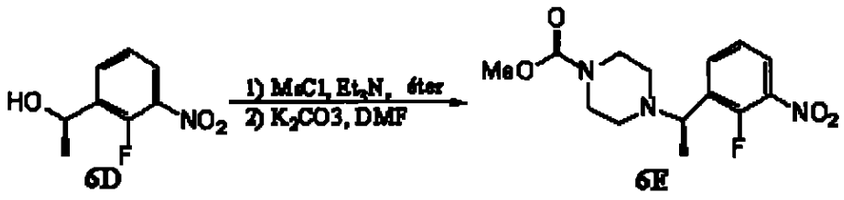


6C 6D

A una mezcla de 10 a 15 equiv de (S)-1-metil-3,3-difenil-hexahidropirrolo[1,2-c][1,3,2]oxazaborol en tolueno (1-1,5 M) y tolueno (un volumen aproximadamente 10 veces aquel del oxazaborol en tolueno) bajo N_2 a 20 °C, se le añadió 0,1 a 0,15 equival de Et_2NPh-BH_3. A esta mezcla de reacción se le añadió gota a gota 1,0 equiv de 6C en tolueno (aproximadamente 0,4 M) durante 1,5 h. La mezcla de reacción se agitó luego durante 1 hora adicional a TA. A

la mezcla de reacción se agregaron aproximadamente 1.9 volúmenes de MeOH, seguido po alrededor de 3.4 volúmenes de de HCl 1N. La mezcla se agitó durante 20 min. A la mezcla de reacción se le añadieron alrededor de 7.8 volúmenes de éter y salmuera. La capa orgánica se separó, se secó y se concentró hasta un residuo. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 6D (79%).

Ejemplo 6 Etapa 4

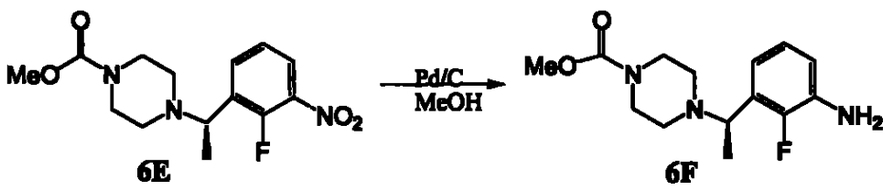


6D 6E

A 1,0 equiv de 6D en éter (alrededor de 0.55 M) y 1,2 equiv de Et_3N se agregaron 1.1 eq de cloruro de metansulfonilo en gotas, a 0°C. La mezcla se agitó a TA durante 30 min. La mezcla de reacción se filtró y se concentró hasta un residuo. El residuo se disolvió en un volumen de DMF que era aproximadamente la mitad del volumen de la mezcla de reacción y se añadieron 1,2 equiv de sal de HCl de piperazin-1-carboxilato de metilo y 4 equiv de K_2CO_3. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 16 horas. La mezcla de reacción se enfrió hasta TA y se añadieron volúmenes iguales de EtOAc y NH_4Cl saturado. Se separó la capa orgánica, se secó y se concentró. El residuo

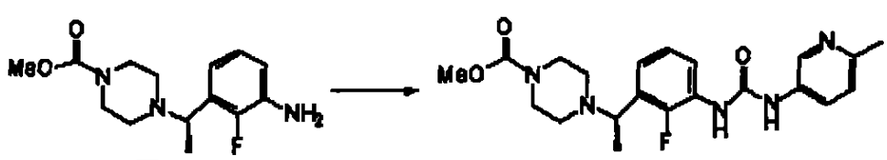
resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice para producir 6E.

Ejemplo 6 Etapa 5



Se agitó una mezcla de 1 equiv de 6E, y 10 equiv en peso de Pd/C al 10% en MeOH en una atmósfera de H_2 de 45 psi (3.15 kg/cm²) durante 0,5 h. Después de reemplazar la atmósfera de H_2 con N_2, la mezcla de reacción se filtró a través de tierra diatomácea y esta última se lavó con MeOH. La concentración de MeOH provocó el aislamiento de 6F.

Ejemplo 6 Etapa 6

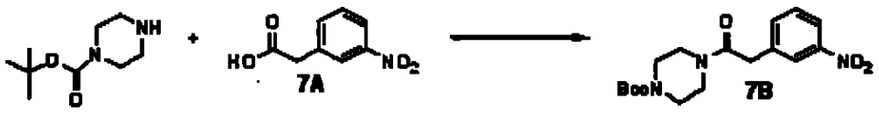


4-(1-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil) etil)piperazin-1-carboxilato de (S)-metilo

A una disolución de 1,0 equiv de 6F en CH_2Cl_2 (a aproximadamente 0,3M), bajo una atmósfera de N_2 a TA, se le añadió 1,0 equiv de 5-isocianato-2-metilpiridina y la mezcla resultante se agitó a TA durante 0,5 h. La mezcla de reacción se concentró hasta un residuo. La purificación

por HLPC de fase inversa (columna C-18) produjo (S)-metil-4-(1-(2-fluoro-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)-etil)-piperazina1-carboxilato como un sólido blanco. MS 416 (M+H).

Ejemplo 7 Etapa 1



piperazin-1-carboxilato de terc-butilo

Un matraz de fondo redondo secado en estufa se cargó con piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (1,1 equiv), ácido 3-nitrofenilacético (7A, 1,0 equiv), EDC (1,2 equiv) y HOBT (1,2 equiv). El matraz se lavó abundantemente con nitrógeno, y se añadieron *N,N*-dimetilformamida (aproximadamente 0,5 M 7A en DMF) y trietilamina (2,0 equiv) con jeringa. La mezcla de reacción resultante se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se diluyó luego con EtOAc y se lavó 4 veces con H_2O, dos veces con $KHSO_4$ acuoso 1 N, una vez con $NaHCO_3$ saturado y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró in *vacuo*. Se aisló 4-(2-(3-nitrofenil)acetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo

(7B) como un sólido (80%) y se utilizó sin purificación adicional.

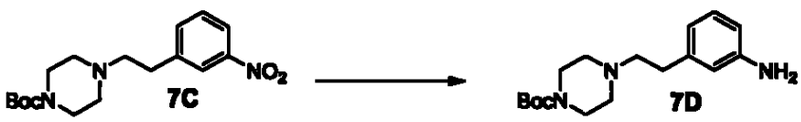
Ejemplo 7 Etapa 2



A una disolución de 4-(2-(3-nitrofenil)acetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7B, 1,0 equiv) en THF (aproximadamente 0,5 M 7B en THF)) se le añadió borano-THF (2,0 equiv) con jeringa. La mezcla de reacción resultante se calentó hasta reflujo durante 2 horas. La mezcla de reacción se enfrió en un baño de hielo/agua y se añadió lentamente 10% HOAc acuoso. La mezcla se concentró in *vacuo*, y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se dividió con agua y la capa acuosa se convirtió en una base (pH ~ 9) mediante la adición de 50% NaOH. La capa orgánica se lavó luego dos veces con $NaHCO_3$ saturado acuoso y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. El 4-(3-nitrofenetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo resultante (7C, cuant.) se utilizó sin purificación adicional.

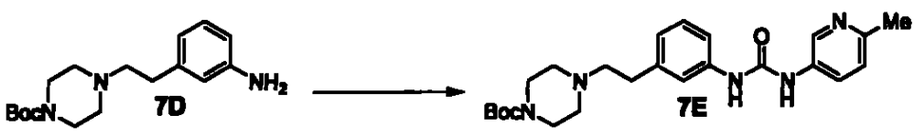
192

Ejemplo 7 Etapa 3



Se cargó un tubo de vidrio Parr con 4-(3-nitrofenetil)piper-azina-1-carboxilato de *terc*-butilo (7C, 1,0 equiv) y metanol (aproximadamente 0,2 M 7C en MeOH). A esta disolución se le añadió una suspensión de 12,5 equiv en peso de Pd/C al 10% en metanol. La mezcla de reacción se selló en un recipiente de hidrogenación Parr y se sometió a 3 ciclos de presurización/aireación con H_2. Se permitió que procediera la mezcla de reacción a temperatura ambiente y 45 psi H_2 durante 2,5 horas. La mezcla de reacción se cargó luego con 12,5 equiv en peso de $Pd(OH)_2/C$ y el recipiente se represurizó con hidrógeno (45 psi). Después de 1 h, la mezcla de reacción se filtró a través de una almohadilla de tierra diatomácea, la cual se lavó con MeOH, y las capas orgánicas combinadas se concentraron *in vacuo* para proveer el 4-(3-aminofenetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo deseado (7D, 63%), que se utilizó sin purificación adicional.

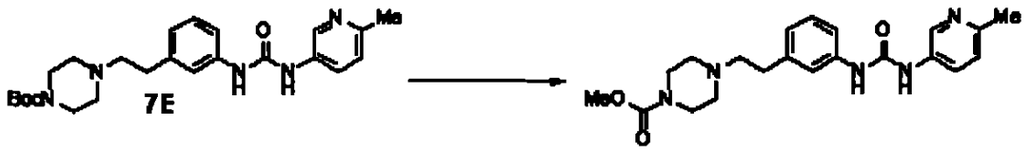
Ejemplo 7 Etapa 4



192

A una disolución de 4-(3-aminofenetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7D, 1,0 equiv) en THF (aproximadamente 0,3 M 7D en THF) se le añadió gota a gota 5-isocianato-2-metilpiridina (1,0 equiv). La mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso. La mezcla se diluyó con EtOAc y se separaron las capas. La capa orgánica se lavó dos veces con $NaHCO_3$ saturado acuoso y una vez con salmuera. La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación sobre gel de sílice, usando 5 - 12% MeOH/CH_2Cl_2 como el eluyente en gradiente, produjo 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)-fenetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7E, 63%).

Ejemplo 7 Etapa 5

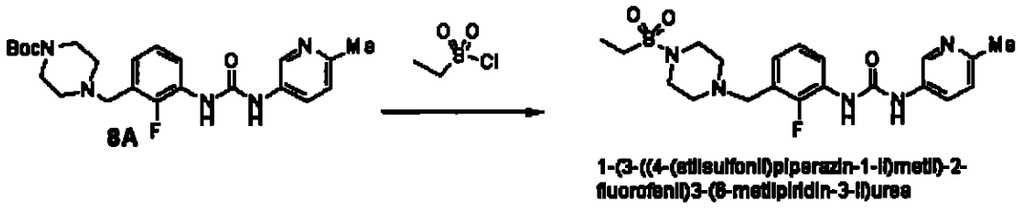


A una disolución de 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenetil)piperazin-1-carboxilato de *terc*-butilo (7E, 1,0 equiv) en MeOH (aproximadamente 0,2 M 7E en MeOH))

se le añadió una disolución de HCl en dioxano (2 M aproximadamente 12 equiv). Después de 70 min la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se utilizó sin purificación adicional para las acilaciones subsiguientes. MS 398 (M+H).

La sal de HCl resultante (1,0 equiv) de la etapa precedente se suspendió en THF (aproximadamente 0,1 M sal en THF) y se añadió trietilamina (4,0 equiv). La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota cloroformato de metilo (1,05 equiv) y la mezcla resultante se agitó durante 5 min a TA. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con $NaHCO_3$ saturado acuoso, una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación sobre gel de sílice, usando 2 - 10% $MeOH/CH_2Cl_2$ como el eluyente en gradiente, produjo 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenetil)piperazin-1-carboxilato de metilo.

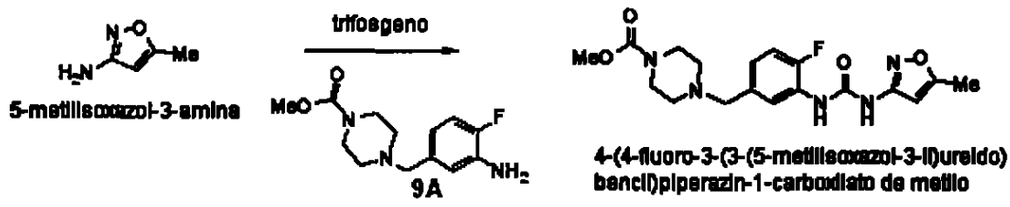
Ejemplo 8



1-(3-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)3-(6-metilpiridin-3-il)urea

A una disolución de 1,0 equiv de 8A en MeOH (aproximadamente 0,07 M) se le añadió una disolución de HCl en dioxano (2 M aproximadamente 30 equiv). Después de 70 min, la mezcla de reacción se concentró *in vacuo* y se utilizó sin purificación en las acilaciones subsiguientes. La sal de HCl resultante de la etapa precedente se suspendió en THF (aproximadamente 0,05 M) y se añadieron aproximadamente 18 equiv de diisopropiletilamina. La mezcla de reacción se enfrió hasta 0 °C y se añadió gota a gota aproximadamente 1 equiv de cloruro de etansulfonilo. La mezcla resultante se agitó durante 5 min a TA. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con $NaHCO_3$ saturado acuoso, una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación sobre gel de sílice, usando 1 - 10% $MeOH/CH_2Cl_2$ como el eluyente en gradiente, seguida de trituración en 1:1 acetona/éter, produjo 1-(3-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea de metilo. MS 436 (M+H).

Ejemplo 9



A una disolución de aproximadamente 4 equiv de trifosgeno en THF (aproximadamente 0,04M) a la TA, bajo una atmósfera de N_2, se le añadió 1 equiv de 5-metilisoxazol-3-amina y 2 equiv de diisopropiletilamina en THF (aproximadamente amina 0,2 M en THF). La mezcla de reacción se agitó durante 15 min. A esta mezcla se le añadió 1,0 equiv de **9A** en THF (aproximadamente 0,2 mM **9A** en THF). La mezcla resultante se agitó durante 10 min. A la mezcla de reacción se le añadió $NaHCO_3$ saturado acuoso, seguido de EtOAc. Las capas se separaron y la capa orgánica se lavó una vez con $NaHCO_3$ saturado acuoso, una vez con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4, se filtró y se concentró *in vacuo*. La purificación sobre gel de sílice, usando 1 - 10% MeOH/CH_2Cl_2 como el eluyente en gradiente, produjo 4-(4-fluoro-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)-bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo, con MS 392 (M+H).

Los siguientes compuestos se sintetizaron en un modo similar a los compuestos representativos anteriormente expuestos:

5

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
347 (M+H)	N-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metoxi-N-metilcarboxamida
382 (M+H)	N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
396 (M+H)	N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
381 (M+H)	N-(3-{[(etilsulfonil)metilamino]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
388 (M+H)	4-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
422 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
402 (M+H)	4-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	metilo
436 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
451 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
437 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
454 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]-carboxamida
405 (M+H)	4-[(3-fluoro-5-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
439 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
388 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
437 (M+H)	N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-2-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
436 (M+H)	N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
422 (M+H)	N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
451 (M+H)	N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
402 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]-piperazincarboxilato de metilo
386 (M+H)	N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil}-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
422 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)-piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
450 (M+H)	N-[5-fluoro-3-({4-[(metiletil)sulfonil]-piperazinil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
416 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{[4-(2-metoxiacetil)-piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
450 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{[4-(propilsulfonil)piperazinil]-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
439 (M+H)	N-[3-({4-[(1E)-1-(dimetilamino)-2-ciano-2-azavinil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
380(M+H+)	N-{5-fluoro-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida
394(M+H+)	N-{5-fluoro-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
397(M+H+)	N-{5-fluoro-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
402 (M+H)	4-[(2-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
436 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
451 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}metil)-4-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
388 (M+H)	4-({2-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
422 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
437 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}metil)-4-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
370 (M+H)	4-({3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
404 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida
418 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
384 (M+H)	4-[(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo
419 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida
433 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
341 (M+H) +	N-{5-fluoro-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)-metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida
355 (M+H) +	N-{5-fluoro-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)-metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
358 (M+H) +	N-{5-fluoro-3-[(4-metil-3-oxopiperazinil)metil]-fenil}(3-piridilamino)carboxamida
343 (M+H+)	N-[3-fluoro-5-(piperidilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
329 (M+H+)	N-[3-fluoro-5-(piperidilmetil)fenil](3-piridilamino)-carboxamida
481 (M+H+)	N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
466 (M+H+)	N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)-carboxamida
432 (M+H+)	(2S)-4-({5-fluoro-3-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo
495 (M+H+)	N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	metil(3-piridil))amino]carboxamida
480(M+H+)	N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
446(M+H+)	(2S)-4-[(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo
345 (M+H+)	N-[5-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
331 (M+H+)	N-[5-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil](3-piridilamino)carboxamida
393 (M+H+)	N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
379 (M+H+)	N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida
358 (M+H+)	N-{5-fluoro-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
344 (M+H+)	N-{5-fluoro-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida
451 (M+H)	N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)-carboxamida
436 (M+H)	N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]-pirrolidinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)-carboxamida
402 (M+H)	N-[(3S)-1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)pirrolidin-3-il]metoxi-N-metilcarboxamida
465 (M+H)	N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
450 (M+H)	N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]-pirrolidinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	N-{(3S)-1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}metoxi-N-metilcarboxamida
421 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}-fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
407 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}-fenil)(3-piridilamino)carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
423 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(pirimidin-5-ilamino)carboxamida
438 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil](pirimidin-5-ilamino)-carboxamida
401(M+H)+	1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo
387(M+H)+	1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperidina-4-carboxilato de metilo
392 (M+H)	4-[(3-fluoro-5-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
441 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida
426 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carboxamida
465(M+H+)	({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-fluorofenil}amino)-N-(3-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	piridil)-carboxamida
450 (M+H+)	{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]-piperidil}metil)-3-fluorofenil]amino}-N-(3-piridil)carboxamida
416 (M+H+)	N-[(3R)-1-({5-fluoro-3-[(N-(3-piridil)carbamoil)-amino]fenil}metil)(3-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida
479 (M+H+)	({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
464 (M+H+)	{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}-metil)-3-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
430 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(5-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida
378 (M+H)	4-({3-fluoro-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo
412 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(isoxazol-3-ilamino)carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
427 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil](isoxazol-3-ilamino)-carboxamida
450 (M+H+)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
462 (M-H+)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}-metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
479 (M+H+)	N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
430 (M+H+)	N-{1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida
414 (M+H+)	N-{1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida
403 (M+H)	4-[(3-fluoro-5-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
436 (M+H+)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida
448 (M+H+)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]-piperidil}-metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)-carboxamida
465 (M+H+)	N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)-carboxamida
416 (M+H+)	N-[1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)(4-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida
400 (M+H+)	N-[1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilacetamida
453 (M+H+)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]-carboxamida
467 (M+H+)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}-metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]-carboxamida
482 (M+H+)	N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-fluorofenil}[(4-fluorofenil)-amino]carboxamida
433 (M+H+)	N-{1-[(3-fluoro-5-{[(4-fluorofenil)amino]-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida
417 (M+H+)	N-{1-[(3-fluoro-5-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida
472 (M+H+)	(terc-butoxi)-N-{1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida
458 (M+H+)	(terc-butoxi)-N-[1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilcarboxamida
475 (M+H+)	(terc-butoxi)-N-{1-[(3-fluoro-5-{[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida
371 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-{[4-(metilamino)piperidil]metil}-fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
356 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-{[4-(metilamino)piperidil]-metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida
378 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(1,3-oxazol-2-ilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
392 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
403 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
391 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(1-metilpirazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
391(M-H)-	ácido 1-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxílico
379(M-H)-	ácido 1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperidina-4-carboxílico
345 (M+H)	N-[2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
339 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(pirimidin-5-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
430(M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
444 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metilcarboxamida
458 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil(metiletoxi)carboxamida
414 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida
428 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilpropanamida
442 (M+H+)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida
393 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
392 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(4-metil(1,3-oxazol-2-il))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
418 (M+H)	4-[(4-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
416 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
430 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo
386 (M+H)	N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-{2-fluoro-5-[(4-propanoilpiperazinil)-metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
414 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[4-(2-metilpropanoil)-piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
358 (M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(metilamino)pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
416 (M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[N-metil(metiletoxi)-carbonilamino]pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilacetamida
414 (M+H)+	N-(5-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-3-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)+	N-(3-fluoro-5-{[4-(N-metilcarbamoil)-piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
472 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}(terc-butoxi)-N-metilcarboxamida
398 (M+H)	4-[(4-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
488 (M+H+)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de terc-butilo
446 (M+H+)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metilo
460 (M+H+)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de etilo
474 (M+H+)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metiletilo
430 (M+H+)	N-(5-{[(3S)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]-metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
444 (M+H+)	N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-propanoil-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
458 (M+H+)	N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-(2-metilpropanoil)-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-(5-{[(3S)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H)	N-[5-({(3S)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilacetamida
414 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilpropanamida
428 (M+H)	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metilpropanamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
430 (M+H+)	N-(2-fluoro-5-{[4-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H+)	N-(5-{[4-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H+)	N-[2-fluoro-5-({4-[N-metil(metiletoxi)-carbonilamino]piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
414 (M+H+)	N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida
428 (M+H+)	N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilpropanamida
442 (M+H+)	N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida
414 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilpropanamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
428 (M+H)	N-{(3R)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metilpropanamida
373 (M+H)	N-{5-[((3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida
444 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metilcarboxamida
458 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil(metiletoxi)carboxamida
444 (M+H)+	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo
414 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida
344 (M+H)+	N-[2-fluoro-5-(piperazinilmetil)fenil][(6-metil(3-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	piridil))amino]carboxamida
446 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo
430 (M+H)	N-(5-{[(3R)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]-metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
460 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de etilo
474 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metiletilo
466 (M+H)	N-(5-{[(3R)-3-(metoximetil)-4-(metilsulfonil)-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
372 (M+H)+	N-(5-{[(3S)-3-(metilamino)piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
428 (M+H)+	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilpropanamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
442 (M+H) +	N-{(3S)-1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida
458 (M+H) +	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de terc-butilo
400 (M+H) +	N-(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
389 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(piridazin-4-ilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
480 (M+H)	N-(5-{[(3R)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
386 (M+H) +	N-(5-fluoro-3-{[4-(N-metilcarbamoil)-piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida
378 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(isoxazol-3-ilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
400 (M+H+)	N-{3-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	amino]carboxamida
400 (M+H+)	N-{5-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H+)	4-[(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo
430 (M+H+)	4-[(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
400 (M+H+)	N-{3-[(4-acetilpiperazinil)etil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
358 (M+H)+	N-[5-(1,4-diazaperhidroepinilmetil)-2-fluorofenil]-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)+	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de metilo
430 (M+H)+	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de etilo
444 (M+H)+	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diaza-perhidroepincarboxilato de metiletilo
400 (M+H)+	N-{5-[(4-acetil(1,4-diazaperhidroepinil))metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
401 (M+H+)	N-{5-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
373 (M+H+)	N-{2-fluoro-5-[(4-metoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
357 (M+H+)	N-[5-(azaperhidroepinilmetil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
426 (M+H+)	N-{2-fluoro-5-[(4-piperidilpiperidil)-metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
455 (M+H+)	N-(5-{[4-(ciclohexilmetoxi)piperidil]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
375 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
389 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[2-(metoximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
420 (M+H)	4-[(2,4-difluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-

222

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
401 (M+H+)	N-{2-fluoro-5-[(4-propoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
357 (M+H+)	N-{2-fluoro-5-[(4-metilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
465(M+H)+	N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil](1,4-diaza-perhidroepinil)}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444(M+H)+	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de propilo
400 (M+H)	N-{3-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
436(M+H)+	N-(2-fluoro-5-{[4-(metilsulfonil)(1,4-diazaperhidroepinil)]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{3-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

222

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
450 (M+H) +	N-(5-{[4-(etilsulfonil)(1,4-diaza-perhidroepinil)]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{5-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
465 (M+H) +	N-[2-fluoro-5-({4-[(metiletil)sulfonil](1,4-diazaperhidroepinil)}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{3-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluoro-fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{5-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-{5-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
418 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
402 (M+H)	N-{5-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
438 (M+H)	4-[(2,4,5-trifluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
451(M+H)+	N-[2-fluoro-5-({4-[metil(metilsulfonil)-amino]piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
414 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluoro-fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo
475 (M+H)+	(terc-butoxi)-N-{1-[(4-fluoro-3-{[(4-fluoro-fenil)amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida
475(M+H)+	N-(2-fluoro-5-{[4-(metilamino)-piperidil]metil}fenil)[(4-fluorofenil)-amino]carboxamida
413(M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
427 (M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
441 (M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo
397 (M+H+)	N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluoro-fenil}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida
462 (M+H+)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)-5-fluorofenil][(6-ciano(3-piridil))amino]-carboxamida
447 (M+H+)	[(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)carboxamida
453 (M+H)+	N-[2-fluoro-5-({4-[metil(metilsulfonil)-amino]piperidil}metil)fenil][(4-fluoro-fenil)amino]carboxamida
467 (M+H)+	N-[5-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}-metil)-2-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]-carboxamida
458 (M+H)+	(3S)-3-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo
416 (M+H) +	(3S)-3-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de metilo
416 (M+H) +	(3R)-3-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}-pirrolidincarboxilato de metilo
398 (M+H+)	4-[(2-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
418 (M+H+)	4-[(2-cloro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
429 (M+H)	2-{4-[(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinil}-N,N-dimetilacetamida
444 (M+H+)	4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
400 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
416 (M+H)	4-(3-{3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}propil)piperazincarboxilato de metilo
450 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
444 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de etilo
458 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metiletilo
464 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
479 (M+H)	N-[3-(3-{4-[(dimetilamino)-sulfonil]piperazinil}-propil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida
446 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
480 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H+)	4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
358 (M+H)+	N-(5-{[((3S)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H)+	(3R)-3-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo
358 (M+H)+	N-(5-{[((3R)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H)	N-etil-N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxicarboxamida
458 (M+H)	etoxi-N-etil-N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}carboxamida
478 (M+H)	N-[5-({4-[etil(etilsulfonil)amino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
428 (M+H)	N-etil-N-{1-[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}acetamida
413 (M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
427 (M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
441 (M+H+)	4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo
397 (M+H+)	N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}-[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida
452 (M+H+)	4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-(trifluorometil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
398 (M+H+)	4-[(2-metil-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
420 (M+H+)	4-[(2,6-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
436 (M+H+)	4-[(4-cloro-2-fluoro-5-{[(6-metil(3-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
458 (M+H+)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo
416 (M+H+)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo
430 (M+H+)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
444 (M+H+)	4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
458 (M+H+)	4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo
414 (M+H+)	[(6-acetil(3-piridil))amino]-N-{5-[(4-acetil-piperazinil)metil]-2-fluorofenil}carboxamida
430 (M+H)	4-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}piperidincarbo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	xilato de metilo
414 (M+H)	N-(5-{[(1-acetil(4-piperidil))metilamino]metil}-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
464 (M+H)	N-[5-({[1-(etilsulfonil)(4-piperidil)]metilamino}-metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
446(M+H)+	N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-etil}-metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
449(M+H)+	N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-etil}metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
418 (M+H+)	4-[(2-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
452 (M+H+)	4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-(trifluorometil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
458(M+H+)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
416 (M+H+)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo
430 (M+H+)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazin-carboxilato de etilo
430 (M+H+)	4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
348 (M+H)+	N-[2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluoro-fenil)amino]carboxamida
346 (M+H)+	N-[2-fluoro-5-({metil[2-(metilamino)etil]amino}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
349 (M+H)+	N-[2-fluoro-5-({metil[2-(metilamino)etil]-amino}metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida
407 (M+H)+	N-(2-{[(4-fluoro-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida
391 (M+H)+	N-(2-{[(4-fluoro-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida
409 (M+H+)	4-[(2-ciano-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
420 (M+H+)	4-[(3,4-difluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
427(M+H)+	N-{2-fluoro-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)-amino]etil}amino)metil]fenil}[(4-fluorofenil)-amino]carboxamida
441(M+H)+	N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}-metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)-amino]carboxamida
348(M+H)+	N-[5-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida
404(M+H)+	N-(2-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida
388(M+H)+	N-(2-{[(4-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida
440 (M+H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	terc-butilo
340 (M+H)	N-[3-((1S)-1-piperaziniletil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
398 (M+H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo
412 (M+H)	4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
432 (M+H)	N-(3-{(1S)-1-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}-fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
382 (M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
424 (M+H)+	N-{2-fluoro-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)-amino]etil}amino)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
438 (M+H)+	N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil-}metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
398 (M+H)	4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	metilo
412 (M+H)	4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
416 (M+H)	4-[(1S)-1-(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)etil]-iperazincarboxilato de metilo
430 (M+H)	4-[(1S)-1-(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
400 (M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]-2-fluoro-fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
420 (M+H+)	4-[(2,4-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
420(M+H)+	4-[(2,5-difluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
398 (M+H)	4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
412 (M+H)	4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo
432 (M+H)	N-(3-{2-[4-(etilsulfonil)piperazinil]-etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	4-[3-(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo
472 (M+H)	4-[3-(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de terc-butilo
400 (M+H)	4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
434 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-hidroxifenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
411 (M+H)	N-(3-{2-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)-piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
447 (M+H)	N-[3-(2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}etil)fenil][(6-metil(3-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	metilo
434 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[(1-hidroxi-6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
506 (M+H)	(2S,6R)-4-[(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazincarboxilato de fenilmetilo
414 (M+H)	N-{3-[((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazinil)-metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
444 (M+H+)	4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo
416 (M+H+)	4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo
386 (M+H+)	({3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluoro-fenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
451 (M+H+)	{[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
415 (M+H+)	[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida
436 (M+H+)	[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida
422 (M+H+)	[(2-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida
430 (M+H)	(2S,6R)-4-[(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetil-piperazincarboxilato de metilo
372 (M+H)	N-{3-[((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
392 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
405 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[(4-fluorofenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
413 (M+H+)	4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
430 (M+H+)	4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazincarboxilato de metilo
456 (M+H+)	4-{[2-fluoro-3-({N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)]-carbamoil}amino)fenil]metil}piperazincarboxilato de metilo
388 (M+H+)	4-({2-fluoro-3-[(N-(4-piridil)carbamoil)amino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo
463 (M+H+)	[(3-{[4-(azetidinilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida
472 (M+H+)	(5S,3R)-4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetil-piperazincarboxilato de terc-butilo
430 (M+H+)	(5S,3R)-4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazincarboxilato de metilo
414 (M+H+)	({3-[((6S,2R)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazinil)-metil]-2-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
443 (M+H+)	{(5S,3R)-4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
	carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazinil}-N,N-dimetilcarboxamida
464 (M+H+)	[(3-{[(6S,2R)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetil-piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
479 (M+H+)	{[3-({(6S,2R)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-2,6-dimetilpiperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
382 (M+H+)	N-[2-fluoro-3-(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida
396 (M+H+)	N-{2-fluoro-3-[(3-metil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
410 (M+H+)	N-{3-[(3-etil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida
408 (M+H+)	N-(2-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)-piperazinil]metil}fenil)(4-piridilamino)carboxamida
422 (M+H+)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)(4-piridilamino)carboxamida

241

Datos del Espectro de Masa	Nombre del Cmpuesto
402 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo

Ejemplo 10

Ensayos de identificación Objetivos

Ensayos de especificidad: La especificidad hacia la miosina cardiaca se evalúa comparando el efecto de la entidad química en ATPasa estimulada por actina de un panel de isoformas de miosina: músculo cardiaco, esquelético y liso, en una concentración simple de 50 μM o en concentraciones múltiples de la entidad química.

Ejemplo 11

Modelos *in vitro* de modulación de ATPasa de miosina cardiaca dependiente de la dosis

Ensayo de sarcómero cardiaco reconstituido: Los efectos de la dosis se miden usando un ensayo de ATPasa acoplado a lactato deshidrogenasa y piruvato cinasa tamponadas con calcio que contiene los siguientes reactivos

241

(las concentraciones expresadas son las concentraciones finales del ensayo): Potasio PIPES (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato cinasa (4 U/ml), lactato deshidrogenasa (8 U/ml) y antiespuma (90 ppm). El pH se ajusta a 6,80 a 22 °C por adición de hidróxido de potasio. Los niveles de calcio se controlan mediante un sistema de tamponación que contiene EGTA 0,6 mM y concentraciones variables de calcio, para lograr una concentración de calcio libre de $1x10^{-4}$ M a $1x10^{-8}$M.

Los componentes proteínicos específicos de este ensayo son subfragmento 1 de miosina cardiaca bovina (típicamente 0,5 µM), actina cardiaca bovina (14 µM), tropomiosina cardiaca bovina (típicamente 3 µM) y troponina cardiaca bovina (típicamente 3-8 µM). Las concentraciones exactas de tropomiosina y troponina se determinan empíricamente, por titulación para lograr la diferencia máxima en la actividad de ATPasa cuando se mide en presencia de EGTA 2mM frente a aquella medida en presencia de $CaCl_2$ 0,1 mM. La concentración exacta de miosina en el ensayo también se determina empíricamente, por titulación para lograr un índice deseado de hidrólisis de ATP. Ésta varía entre las preparaciones proteínicas, debido a las

variaciones en la fracción de moléculas activas de cada preparación.

Los efectos de la dosis se miden típicamente en la concentración de calcio correspondiente a 25% o 50% de la actividad de ATPasa máxima (pCa_{25} o pCa_{50}), de modo que se lleva a cabo un experimento preliminar para probar los la respuesta de la actividad de la ATPasa a las concentraciones de calcio libre en el intervalo de $1x10^{-4}$ M a $1x10^{-6}$ M. Posteriormente, la mezcla del ensayo se ajusta al pCa_{50} (típicamente $3x10^{-7}$ M). Los ensayos se realizan preparando primero una serie de diluciones del compuesto de prueba, cada una con una mezcla de ensayo que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato cinasa, lactato deshidrogenasa, subgfragmento 1 de miosina, antiespuma, EGTA, $CaCl_2$ y agua. El ensayo se inicia añadiendo un volumen igual de disolución que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespuma y agua. La hidrólisis de ATP se vigila por absorbancia a 340 nm. La curva de dosis y respuesta resultante se ajusta por la ecuación de 4 parámetro y = Parte inferior + ((Parte superior-Parte inferior)/(1+((EC50/X)^Hill))). El AC1.4 se define como la concentración en la que la actividad de la ATPasa es 1,4-veces superior a la parte inferior de la curva de dosis.

Ensayo de miofibrillas cardiacas: Para evaluar el efecto de las entidades químicas sobre la actividad de la ATPasa de la miosina cardiaca de longitud total en el contexto de un sarcómero nativo, se llevan a cabo ensayos de miofibrillas sin cubierta. Las miofibrillas cardiacas se obtienen homogeneizando tejido cardiaco en presencia de un detergente no iónico. Dicho tratamiento extirpa las membranas y la mayoría de las proteínas citoplásmicas solubles pero deja intacto el aparato de acto-miosina sarcomérico. Las preparaciones de miofibrilla retienen la capacidad de hidrolizar ATP en un modo controlado por Ca^{++}. Las actividades de ATPasa de dichas preparaciones de miofibrilla en presencia y ausencia de entidades químicas se ensayan a concentraciones de Ca^{++} en todo el intervalo de respuesta de calcio pero produciendo las concentraciones de calcio preferidas 25%, 50% y 100% de un índice máximo.

Las miofibrillas se pueden preparar a partir bien de tejido fresco o congelado rápidamente que se ha descongelado rápidamente. El tejido se corta finamente y se resuspende en un tampón relajante que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales de la disolución): Tris-HCl (10 mM), $MgCl_2$ (2 mM), KCl (75 mM), EGTA (2 mM), NaN3 (1 mM), ATP (1 mM), fosfocreatina (4 mM), BDM (50 mM), DTT (1

245

mM), benzamidina (1 mM), PMSF (0.1 mM), leupeptina (1 ug/ml), pepstatina (1 ug/ml) y tritón X-100 (1%). El pH se ajusta a 7,2 a 4 °C por adición de HCl. Después de la adición de EDTA hasta 10 mM, el tejido se corta manualmente a 4 °C, en un ambiente frío y homogeneizado, usando un homogeneizador de rotor-estator grande (Omni Mixer). Después de mezclar durante 10s, el material se sedimenta por centrifugación (5 minutos, 2000x g max, 4 °C). Las miofibrillas se resuspenden luego en un Tampón Estándar que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales de la disolución): Tris-HCl (10 mM) pH 7,2 a 4 °C, $MgCl_2$ (2 mM), KCl (75 mM), EGTA (2 mM), NaN3 (1 mM), Triton X-100 (1%), usando un triturador de vidrio para tejido (Kontes) hasta alisar, usualmente 4-5 pasadas. Los sedimentos de miofibrilla se lavan varias veces por homogeneización breve, usando el homogeneizador con rotor-estator en 10 volúmenes de tampón estándar, con posterior centrifugación. Para eliminar el detergente, las miofibrillas se lavan varias veces más con tampón estándar sin Triton X-100. Las miofibrillas se someten luego a tres rondas de filtración por gravedad usando una red de nylon de 600, 300 y finalmente 100 μm (Spectrum Lab Products), para generar

248

mezclas homogéneas, y se sedimentan. Finalmente, las miofibrillas se resuspenden en un tampón de almacenamiento que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales de la disolución): Potasio PIPES (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM) y DTT (1 mM). Se añade sacarosa sólida mientras se agita hasta 10% (p/v) antes de congelar en nitrógeno líquido y almacenar a -80 °C.

Los efectos de la dosis se miden usando un ensayo de ATPasa acoplado a piruvato cinasa y lactato deshidrogensa tamponadas con calcio que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales del ensayo): Potasio PIPES (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM), ATP (0,05 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato cinasa (4 U/ml), lactato deshidrogenasa (8 U/ml) y antiespuma (90 ppm). El pH se ajusta hasta 6,80 a 22 °C por adición de hidróxido de potasio. Los niveles de calcio se controlan mediante un sistema de tamponación que contiene 0,6 mM EGTA y concentraciones variables de calcio, para lograr una concentración de calcio libre de $1x10^{-4}$ M a $1x10^{-8}$ M. La concentración de miofibrillas en el ensayo final es típicamente 0,2 a 1 mg/ml.

Los efectos de la dosis se miden típicamente en la concentración de calcio correspondiente a 25%, 50% o 100% de actividad máxima de ATPasa (pCa_{25}, pCa_{50}, pCa_{100}), de modo que se lleva a cabo un experimento preliminar para probar la respuesta de la actividad de la ATPasa a las concentraciones de calcio libre en el intervalo de $1x10^{-4}$ M a $1x10^{-8}$ M. Posteriormente, la mezcla del ensayo se ajusta al pCa_{50} (típicamente $3x10^{-7}$ M). Los ensayos se llevan a cabo preparando primero una serie de diluciones del compuesto de prueba, cada una con una mezcla de ensayo que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato cinasa, lactato deshidrogenasa, miofibrillas cardiacas, antiespuma, EGTA, $CaCl_2$ y agua. El ensayo se inicia añadiendo un volumen igual de disolución que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, antiespuma y agua. La hidrólisis de ATP se vigila por absorbancia a 340 nm. La curva de dosis y respuesta se ajusta por una ecuación de 4 parámetros y = Parte inferior + ((Parte Superior-Parte inferior)/(1+((EC50/X)^Hill))). El AC1.4 se define como la concentración en la que la actividad de ATPasa es 1,4 veces superior a la parte inferior de la curva de dosis.

Ejemplo 12

Ensayo de miocitos

PREPARACIÓN DE MIOCITOS VENTRICULARES CARDIACOS DE RATAS ADULTAS. Se anestesian ratas macho adultas Sprague-Dawley con una mezcla de gas isoflurano y oxígeno. Los corazones se extirparon, se enjuagaron y se canuló la aorta ascendente. Se inicia la perfusión retrógrada continua en los corazones a una presión de perfusión de 60 cm H_20. Los corazones se perfunden primero con una disolución Krebs nominalmente modificada con Ca^{2+} libre de la siguiente composición: NaCl 110 mM, KCL 2,6 mM, KH_2PO_4 1,2 Mm, 7 H_20, $MgSO_4$ 1,2 mM , $NaHCO_3$ 2,1 mM , glucosa 11 mM y Hepes 4 mM (todos de Sigma). Este medio no se recircula y se gasea continuamente con O_2. Después de aproximadamente 3 minutos, el corazón se perfunde con tampón Krebs modificado enriquecido con 3,3% de colagenasa (169 µ/mg actividad, Clase II, Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ) y 25 µM de concentración de calcio final hasta que el corazón se torna lo suficientemente blanqueado y blando. El corazón se quita de la cánula, se desechan los atrios y los vasos y se cortan los ventrículos en pequeñas piezas. Los miocitos se dispersan por agitación moderada del tejido ventricular en Krebs que contiene colagenasa fresca antes de forzarse a través de una red de nylon de 200 µm en un tubo de 50 cc. Los miocitos resultantes se resuspenden en disolución Krebs modificada

que contiene 25 µm de calcio. Los miocitos se tornan tolerantes al calcio por adición de una disolución de calcio (100 mM stock) en intervalos de 10 minutos hasta que se logran 100 µM de calcio. Después de 30 minutos, se descarta el sobrenadante y se añaden a las células 30 - 50 ml de tampón Tyrode (NaCL 137 mM, KCL 3,7 mM, MgCL 0,5 mM, glucosa 11 mM, Hepes 4 mM y $CaCl_2$ 1,2 mM, pH 7,4). Las células se mantienen durante 60 min a 37 °C antes de iniciar los experimentos y se utilizan dentro de las 5 horas del aislamiento. Las preparaciones de células se utilizan solamente si las células pasaron primero los criterios de control de la calidad respondiendo a un estándar (>150% situación inicial) e isoproterenol (ISO; > 250% situación inicial). Adicionalmente, únicamente aquellas células cuya contractilidad basal se encuentra entre 3 y 8 % se utilizan en los experimentos siguientes.

EXPERIMENTOS DE CONTRACTILIDAD DE MIOCITOS VENTRICULARES ADULTOS. Se disponen alícuotas de tampón Tyrode que contienen miocitos en cámaras de perfusión (serie 20 RC-27NE; Warner Instruments) con plataformas de calentamiento. Se permite que se unan los miocitos, que las cámaras se calienten hasta 37 °C y luego se perfunden las células con tampón Tyrode a 37 °C. Los miocitos se

estimulan en el campo a 1 Hz con electrodos de platino (20% por encima del umbral). Únicamente las células que tienen estriaciones claras y son quiescentes antes de estimularse se utilizan para los experimentos de contractilidad. Para determinar la contractilidad en la situación inicial, los miocitos se representan en imágenes a través de un objetivo 40x y, usando una cámara con dispositivo acoplado por carga con cadencia de cuadros variable (60-240 Hz), se digitalizan y exhiben las imágenes en el monitor de un ordenador a una velocidad de muestreo de 240 Hz. [La placa de captura, el "myopacer" y el software para adquisición y análisis de datos de contractilidad celular son comercializados por IonOptix (Milton, MA).] Después de un período mínimo de contractilidad en basal de 5 minutos, los compuestos de prueba (0,01 - 15 μM) se perfunden con los miocitos durante 5 minutos. Después de este tiempo, se perfunde tampón Tyrode fresco para determinar las características del período de lavado del compuesto. Usando la estrategia de detección de bordes, se registran continuamente las velocidades de contracción y relajación y la contractilidad de los miocitos.

ANÁLISIS DE CONTRACTILIDAD: Se prueban tres o más miocitos individuales por entidad química, usando dos o

más preparaciones de miocitos diferentes. Para cada pocillo, se promedian y comparan veinte corrientes de contractilidad o más en la situación inicial (definidos como 1 min antes de la infusión de la entidad química) y después de la adición de la entidad química. Estas corrientes promedio se analizan para determinar los cambios en la longitud diastólica y, usando el programa de análisis Ionwizard (IonOptix), se determinan el acortamiento fraccionario (% disminución en la longitud diastólica) y las velocidades de contracción y relajación máximas (um/seg). Se combinan los análisis de células individuales. Un incremento en el acortamiento fraccionario comparado con la situación inicial indica la potenciación de la contractilidad de los miocitos.

ANÁLISIS DE CORRIENTE TRANSITORIA DE CALCIO: *Carga de Fura:* Se disuelve Fura-2 (Molecular Probes) permeable a las células en cantidades iguales de plurónico (Mol Probes) y FBS durante 10 min a TA. Se elabora una disolución madre 1 μM de Fura en tampón Tyrode que contiene probenecid 500 mM (Sigma). Para cargar las células, esta disolución se añade a los miocitos a TA. Después de 10 min, se elimina el tampón, se lavan las células con Tyrode que contiene probenecid y se incuban a TA durante 10 min. Se repiten el

lavado y la incubación. Las mediciones simultáneas de contractilidad y calcio se determinan dentro de los 40 min. de la carga.

Formación de imágenes: Se perfunde un compuesto de prueba en las células. Las relaciones simultáneas de contractilidad y corriente de calcio transitoria se determinan en el punto de partida y después de la adición del compuesto. Se toman imágenes digitales de las células y se determina la contractilidad tal como se definió precedentemente, usando el filtro rojo del alcance de luz para evitar la interferencia con las mediciones fluorescentes de calcio. El software de adquisición y análisis, y el hardware para el análisis de la corriente transitoria de calcio son comercializados por IonOptix. La instrumentación para la medición de fluorescencia incluye una lámpara de arco de xenón y una fuente de luz de excitación dual Hyperswitch que alterna entre 340 y 380 longitudes de onda a 100 Hz por un galvanómetro de espejo. Una guía de luz rellena de líquido suministra la luz de excitación dual al microscopio y se determina la fluorescencia de emisión usando un tubo fotomultiplicador (PMT). La interfase del sistema de fluorescencia dirige la

señal del PMT y se registran las relaciones usando el programa de adquisición IonWizard.

Análisis: Para cada pocillo, se promediaron y compararon diez o más corrientes transitorias de índices de contractilidad y calcio en la situación inicial y después de la adición del compuesto. Las corrientes promedio de contractilidad se analizan usando el programa de análisis Ionwizard para determinar los cambios en longitud diastólica y acortamiento fraccionario (% de disminución en la longitud diastólica). Las corrientes transitorias del índice de calcio promedio se analizan usando el programa de análisis Ionwizard para determinar los cambios en las relaciones diastólica y sistólica y el 75% del tiempo con el punto de referencia (T_{75}).

DURABILIDAD: Para determinar la durabilidad de respuesta, se someten los miocitos a un compuesto de prueba durante 25 minutos seguido por un período de lavado 2 min. La respuesta de contractilidad se compara a 5 y 25 min después de la infusión del compuesto.

POTENCIAL UMBRAL: Los miocitos se estimulan en campo a un voltaje de aproximadamente 20% por encima del umbral. En estos experimentos, el voltaje umbral (voltaje

mínimo para estimular la célula) se determina empíricamente, la célula se estimula en ese umbral y luego se infunde el compuesto de prueba. Después de que la actividad se encuentra en un estado de equilibrio, el voltaje se disminuye durante 20 segundos y luego se reinicia. La alteración de los canales iónicos corresponde a aumentar o disminuir el potencial de acción umbral.

254

FRECUENCIA EN Hz: La contractilidad de los miocitos se determina a 3 Hz, de la siguiente manera: Un punto de tiempo basal de 1 min seguido de perfusión del compuesto de prueba durante 5 min seguido de un período de lavado de 2 min. Después de que la contractilidad celular ha retornado completamente al punto de partida, la frecuencia en Hz se disminuye a 1. Después de un período de aclimatación inicial, la célula se somete al mismo compuesto. Ya que esta especie, la rata, exhibe una frecuencia de fuerza negativa a 1 Hz, a 3 Hz, el FS de la célula debería ser inferior, pero la célula debería aún responder al aumentar su acortamiento fraccionario en presencia del compuesto.

ADITIVO CON ISOPROTERENOL: Para demostrar que un compuesto actúa vía un mecanismo diferente que el isoprotenol estimulante adrenérgico, las células se cargan

con fura-2 y se determinan las mediciones simultáneas de los índices de contractilidad y calcio. Los miocitos se someten de modo secuencial a 5 μm o menos de un compuesto de prueba, tampón, isoproterenol 2 nM, tampón y una combinación de un compuesto de prueba e isoproterenol.

Ejemplo 13

Modelo *in vitro* de modulación de ATPasa de miosina cardiaca dependiente de la dosis

Se purifican miosinas cardiacas de bovinos y ratas de los tejidos cardiacos respectivos. Se purifican miosinas de músculo esquelético y liso de mollejas de ave y músculo esquelético de conejo, respectivamente, utilizados en los estudios de especificidad. Todas las miosinas utilizadas en los ensayos se convierten en una forma soluble de una única cabeza (S1) mediante una proteolisis limitada con quimotripsina. Otros componentes sarcoméricos: se purifican complejo de troponina, tropomiosina y actina de corazones bovinos (sarcómero cardiaco) o músculo pectoral de pollo (sarcómero esquelético).

La actividad de las miosinas se registra midiendo los índices de hidrólisis de ATP. La miosina ATPasa es activada de manera muy significativa por los filamentos de

actina. El recambio de ATP se detecta en un ensayo enzimático acoplado usando piruvato cinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH). En este ensayo, cada ADP producido como un resultado de la hidrólisis de ATP se recicla a ATP mediante PK con una oxidación simultánea de la molécula de NADH mediante LDH. La oxidación de NADH se puede vigilar convenientemente por la disminución en absorbancia a una longitud de onda de 340nm.

Los efectos de la dosis se miden usando un ensayo de ATPasa acoplada a piruvato cinasa y lactato deshidrogenasa tamponadas con calcio que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales del ensayo): Potasio PIPES (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato cinasa (4 U/ml), lactato deshidrogenasa (8 U/ml) y antiespuma (90 ppm). El pH se ajusta a 6,80 a 22 °C por adición de hidróxido de potasio. Los niveles de calcio se controlan por un sistema de tamponación que contiene 0,6 mM EGTA y concentraciones variables de calcio, para lograr una concentración de calcio libre de $1x10^{-4}$ M a $1x10^{-8}$ M.

Los componentes proteínicos específicos de este ensayo son subfragmento 1 de miosina cardiaca bovina (típicamente 0,5 µM), actina cardiaca bovina (14 µM),

tropomiosina cardiaca bovina (típicamente 3 μM) y troponina cardiaca bovina (típicamente 3-8 μM). Las concentraciones exactas de tropomiosina y troponina se determinan empíricamente, por titulación para lograr la diferencia máxima en la actividad de ATPasa, cuando se mide en presencia de 1 mM EGTA frente a aquella medida en presencia de $CaCl_2$ 0,2 mM. La concentración exacta de miosina en el ensayo se determina también empíricamente por titulación para lograr un índice deseado de hidrólisis de ATP. Esto varía entre preparaciones de proteína, debido a las variaciones en la fracción de moléculas activas en cada preparación.

Los efectos de la dosis del compuesto se miden típicamente en la concentración de calcio correspondiente a 50% de la actividad de ATPasa máxima (pCa_{50}), de modo que se lleva a cabo un experimento preliminar para probar la respuesta de la actividad de ATPasa a las concentraciones de calcio libre en el intervalo de $1x10^{-6}$ M a $1x10^{-8}$ M. Posteriormente, la mezcla del ensayo se ajusta al pCa_{50} (típicamente $3x10^{-7}$ M). Los ensayos se llevan a cabo preparando primero una serie de diluciones del compuesto de prueba, cada una con una mezcla de ensayo que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato cinasa, lactato deshidrogenasa, subfragmento 1 de miosina, antiespuma,

EGTA, $CaCl_2$ y agua. El ensayo se inicia añadiendo un volumen igual de disolución que contiene potasio Pipes, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespuma y agua. La hidrólisis de ATP se vigila por absorbancia a 340 nm. La curva de dosis y respuesta resultante se ajusta por la ecuación de 4 parámetros y = Parte inferior + ((Parte superior-Parte inferior)/(1+((EC50/X)^Hill))). El AC1.4 se define como la concentración en la cual la actividad de la ATPasa es 1,4 veces superior a aquella de la parte inferior de la curva de dosis.

La capacidad de un compuesto para activar la miosina cardiaca se evalúa por el efecto del compuesto en ATPasa estimulada con actina de subfragmento S1. Los filamentos de actina en el ensayo se marcan con troponina y tropomiosina y la concentración de Ca++ se ajusta hasta un valor que resultaría en 50% de activación máxima. La ATPasa S1 se mide en presencia de una serie de diluciones del compuesto. La concentración del compuesto requerida para 40% de activación por encima del índice de ATPasa medido en presencia de control (volumen equivalente de DMSO) se indica como AC_{40}.

Ejemplo 14

259

Ensayo de acortamiento fraccionario *in vivo*

ANIMALES Se utilizan ratas Sprague Dawley de Charles River Laboratories (275 - 350 g) para estudios de eficacia de la inyección intravenosa rápida e infusión. Los animales con insuficiencia cardiaca se describen a continuación. Se alojan dos por jaula y tienen acceso a alimento y agua *ad libitum*. Hay un período de aclimatación mínimo de tres días antes de los experimentos.

ECOCARDIOGRAFÍA Los animales se anestesian con isoflurano y se mantienen dentro de un plano quirúrgico en todo el procedimiento. La temperatura central corporal se mantiene a 37 °C usando una almohadilla de calor. Una vez anestesiados, se afeita a los animales y se les aplica un removedor de pelo para quitar todo rastro de piel del área del tórax. El área del tórax se prepara quirúrgicamente con 70% ETOH y se aplica gel para ecografía. Usando un sistema de ecografía GE System Vingmed (General Electric Medical Systems), se dispone una sonda 10 MHz en la pared torácica y se obtienen imágenes en la vista del eje corto al nivel de los músculos papilares. Se toman imágenes en el modo 2-D M del ventrículo izquierdo antes y después de la inyección intravenosa rápida o infusión del compuesto. El acortamiento fraccionario *in*

vivo ((diámetro diastólico final - diámetro sistólico final)/ diámetro diastólico final x 100) se determina por análisis de las imágenes en modo M, usando el programa de software GE EchoPak.

EFICACIA DEL BOLO E INFUSIÓN Para los protocolos del bolo y la inyección, se determina el acortamiento fraccionario, usando ecocardiografía tal como se describió precedentemente. Para los protocolos del bolo e infusión, se tomaron cinco imágenes en modo M previas a la dosis en intervalos de 30 segundos antes de la inyección intravenosa rápida o de la infusión de los compuestos. Después de la inyección, las imágenes en modo M se toman a intervalos de 1 min y de cinco minutos a partir de allí hasta 30 min. La inyección intravenosa rápida (0,5-5 mg/kg) o la infusión se efectúa vía un catéter en la vena del rabo. Los parámetros de infusión se determinan a partir de los perfiles de farmacocinética de los compuestos. Para infusión, los animales recibieron una dosis de carga de 1 minuto con una infusión inmediatamente siguiente de 29 minutos vía un catéter en la vena del rabo. La dosis de carga se calcula determinando la concentración diana x volumen de equilibrio de distribución. La concentración de la dosis de mantenimiento se determina

tomando la concentración diana x la depuración. Los compuestos se formulan en 25% de vehículo "cavitron" para los protocolos de inyección intravenosa rápida e infusión. Se toman muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de los compuestos.

Ejemplo 15

Hemodinámica en animales normales y con insuficiencia cardiaca

Los animales se anestesian con isoflurano, se mantienen dentro de un plano quirúrgico y luego se rasuran para prepararse para la cateterización. Se realiza una incisión en la región del cuello y se quita y aísla la arteria carótida derecha. Se canula un catéter de micropunta French Millar 2 (Millar Instruments, Houston, TX) en la arteria carótida derecha y pasa por la aorta y por el ventrículo izquierdo. Las lecturas de presión diastólica final, max + / - dp/dt, presiones sistólicas y frecuencia cardiaca se determinan continuamente mientras se infunde el compuesto o vehículo. Las mediciones se registran y analizan usando un PowerLab y el programa de software Chart 4 (ADInstruments, Mountain View, CA). Las mediciones de hemodinámica se llevan a cabo a una concentración de infusión seleccionada. Se toman muestras

de sangre para determinar la concentración en plasma de los compuestos.

Ejemplo 16

Modelo de oclusión de arteria coronaria izquierda en insuficiencia cardiaca congestiva

ANIMALES En este experimento se utilizan ratas macho Sprague-Dawley CD (220-225 g; Charles River). A los animales se les permite el acceso libre a agua y dieta comercial para roedores bajo condiciones de laboratorio estándar. Se mantiene la temperatura del ambiente a 20-23 °C y la iluminación del ambiente consiste en un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Se aclimatan los animales al entorno del laboratorio durante 5 a 7 días antes del estudio. Se mantiene a los animales en ayunas durante toda la noche antes de la cirugía.

PROCEDIMIENTO DE OCLUSIÓN Los animales se anestesian con cetamina/xilazina (95 mg/kg y 5 mg/kg) y se intuban con un catéter intravenoso modificado medida 14-16. El nivel de anestesia se controla pinchando el pinchando la pezuña. La temperatura central corporal se mantiene a 37 °C, usando una manta térmica. El área quirúrgica se marca y se limpia. Se dispone al animal inclinado hacia el lateral derecho y se dispone inicialmente en un ventilador

con una presión inspiratoria máxima de 10-15 cm de H_2O y una velocidad respiratoria de 60-110 respiraciones/min. Se suministra 100% de O_2 a los animales mediante el ventilador. El sitio quirúrgico se limpia quirúrgicamente y se pasa alcohol. Se realiza una incisión en las costillas en el 4°-5° espacio intercostal. Los músculos subyacentes se disecan con cuidado para evitar que la vena torácica lateral exponga los músculos intercostales. La cavidad torácica ingresa a través del 4°-5° espacio intercostal y se expande la incisión para permitir la visualización del corazón. El pericardio se abre para exponer el corazón. Se pasa una sutura de seda 6-0 con una aguja cónica alrededor de la arteria coronaria izquierda cerca de su origen, que está en contacto con el margen izquierdo del cono pulmonar, a aproximadamente 1 mm de la inserción del apéndice auricular izquierdo. La arteria coronaria izquierda se liga atando la sutura alrededor de la arteria ("LCL"). Los animales del control se tratan de la misma manera, excepto que la sutura no se ata. La incisión se cierra en tres capas. La rata se ventila hasta que es capaz de ventilarse por sí misma. A las ratas se les retira el tubo y se les permite recuperarse en una almohadilla térmica. Los animales reciben buprenorfina (0,01-0,05 mg/kg SQ) para analgesia postoperatoria. Una

vez despiertas, vuelven a sus jaulas. Los animales se vigilan diariamente para evaluar signos de infección o dolor. A los animales infectados o moribundos se les practica eutanasia. Los animales son pesados una vez por semana.

ANÁLISIS DE EFICACIA Aproximadamente ocho semanas después de la cirugía por infarto, se exploran las ratas para detectar signos de infarto de miocardio, usando ecocardiografía. Únicamente aquellos animales con una disminución en el acortamiento fraccionario en comparación con las ratas del control se utilizan en otros estudios de eficacia. En todos los experimentos hay cuatro grupos, control + vehículo, control + compuesto, LCL + vehículo y LCL + compuesto. 10 -12 semanas posteriores a LCL, las ratas se infunden a una concentración de infusión seleccionada. Como antes, se toman cinco imágenes en modo M anteriores a la dosis en intervalos de 30 segundos antes de la infusión de los compuestos y se toman imágenes en modo M en intervalos de 30 segundos hasta 10 minutos y, de ahí en más, a cada minuto o en intervalos de cinco minutos. El acortamiento fraccionario se determina a partir de las imágenes en modo M. Las comparaciones entre el acortamiento fraccionario previo a la dosis y el

tratamiento con el compuesto se realizan con ANOVA y un Student - Newman - Keuls post-hoc. Se permite que los animales se recuperen y dentro de los 7-10 días, los animales se infunden nuevamente con los compuestos, usando el protocolo hemodinámico para determinar los cambios hemodinámicos de los compuestos en animales con insuficiencia cardiaca. Al final de la infusión, se matan las ratas y se determinan los pesos de los corazones.

Cuando se prueban como se describió en los Ejemplos 10-16, las entidades químicas descritas en la presente demuestran tener la actividad deseada.

Si bien la presente invención ha sido descrita con referencia a sus realizaciones específicas, las personas con experiencia en la técnica comprenderán que se pueden efectuar varios cambios y sustituir equivalentes sin desviarse del verdadero espíritu y alcance de la invención. Además, se pueden realizar muchas modificaciones para adaptar una situación, material, composición de materia, proceso, etapa en proceso o etapas en particular, al objetivo, espíritu y alcance de la presente invención. Todas las modificaciones mencionadas tienen como fin estar dentro del alcance de la invención. Todas las patentes y publicaciones precedentemente mencionadas se incorporan a la presente por referencia.

Ejemplo 17

Contractilidad cardiaca *in vitro* e *in vivo* en un modelo de rata con insuficiencia cardiaca

Se utiliza un ensayo de miofibrillas para identificar los compuestos (activadores de miosina) que activan directamente la miosina ATPasa cardiaca. Se determinan luego el mecanismo celular de acción, la función cardiaca *in vivo* en ratas Sprague Dawley (SD), y la eficacia en ratas SD con insuficiencia cardiaca definida para activar el compuesto. La contractilidad celular se cuantificó usando una estrategia de detección de bordes y se midió la corriente transitoria de calcio, usando miocitos cardiacos de rata adulta cargados con fura-2. La contractilidad celular aumento en comparación con la situación inicial dentro de los 5 minutos de exposición a un compuesto activo (0,2 □M) sin alterar la corriente transitoria de calcio. La combinación del compuesto activo con isoproterenol (agonista □-adrenérgico) debería producir solamente un incremento de aditivo en la contractilidad sin cambio adicional en la corriente transitoria de calcio, demostrando que el compuesto activo no estaba inhibiendo la vía de PDE. La función contráctil *in vivo* en ratas SD anestesiadas se cuantifica usando ecocardiografía (modo M)

y mediciones de presión simultáneas. Las ratas SD se infunden con vehículo o compuesto activo a 0,25 - 2,5 mg/kg/h. El compuesto activo debería aumentar el acortamiento fraccionario (FS) y la fracción de eyección (EF) en un modo dependiente de la dosis sin cambio significativo en las presiones de sangre periférica o frecuencia cardiaca, excepto en la dosis más alta. Las ratas con insuficiencia cardiaca definida inducidas por ligadura coronaria izquierda, o las ratas tratadas con control pueden tener incrementos significativos similares en FS y EF cuando se tratan con 0,7 - 1,2 mg/kg/h del compuesto activo. En resumen, el compuesto activo aumentó la contractilidad cardiaca sin aumentar la corriente transitoria de calcio y fue eficaz en un modelo de rata con insuficiencia cardiaca, indicando que el compuesto activo puede ser un agente terapéutico útil en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca humana.

Ejemplo 18

Farmacología

La farmacología de por lo menos una entidad química descrita en la presente se investiga en miocitos cardiacos aislados de ratas adultas, ratas anestesiadas y en un modelo canino instrumentado crónicamente con

insuficiencia cardiaca inducida por infarto de miocardio en combinación con estimulación ventricular rápida. El compuesto activo incrementa la contractilidad de los miocitos cardiacos (EC20 = 0,2 μM) pero no incrementa la magnitud ni cambia la cinética de la corriente transitoria de calcio en concentraciones máximas de 10 μM en miocitos cargados con Fura-2. El compuesto activo (30 μM) no inhibe la fosfodiesterasa tipo 3.

En ratas anestesiadas, el compuesto activo aumenta el acortamiento fraccionario ecocardiográfico de 45±5,1% a 56±4,6% después de una infusión de 30 minutos a 1,5 mg/kg/h (n=6, $p < 0,01$).

En caninos conscientes con insuficiencia cardiaca, el compuesto activo (0,5 mg/kg del bolo, luego 0,5 mg/kg/h i.v. durante 6-8 horas) aumenta el acortamiento fraccionario en 74±7%, gasto cardiaco en 45±9% y el volumen de latidos en 101±19%. La frecuencia cardiaca disminuye en 27±4% y la presión del atrio izquierdo disminuye de 22±2 mmHg a 10±2 mmHg ($p < 0,05$ para todos). Además, ni la presión arterial promedio ni el torrente sanguíneo coronario cambian significativamente. La función diastólica no se debilita con esta dosis. No hay cambios significativos en un grupo tratado con vehículo. El compuesto activo mejoró la función cardiaca en un modo que

sugiere que esta clase puede ser beneficiosa en pacientes con insuficiencia cardiaca.

269

Ejemplo 19

Composición farmacéutica

Se preparó una composición farmacéutica para administración intravenosa de la siguiente manera.

1 mg/ml de disolución iv (como base libre), siendo el vehículo ácido cítrico 50 mM, pH ajustado a 5,0 con NaOH:

Composición	Fórmula unitaria (mg/ml)
Agente activo	1,00
Ácido cítrico	10,51
Hidróxido de sodio	c.s. hasta pH 5,0
Agua para inyección (WFI)	c.s. para 1 ml

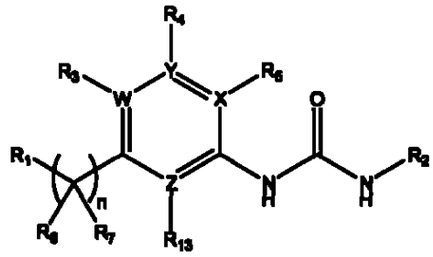
*Todos los componentes, excepto el compuesto activo, cumplen con las pautas de USP / Ph. Eur.

Se llenó un recipiente adecuado con WFI hasta aproximadamente 5% del volumen de disolución. Se pesa el ácido cítrico (10,51 g), se añade al recipiente y se agita para producir ácido cítrico 1 M. El agente activo (1,00 g) se pesa y se disuelve en la disolución de ácido cítrico 1

M. La disolución resultante se transfiere a un recipiente adecuado más grande y se añade WFT hasta aproximadamente 85% del volumen de disolución. El pH de la disolución se mide y se ajusta hasta 5,0 con NaOH 1 N. La disolución se lleva a su volumen final (1 litro) con agua para inyección (WFI).

REIVINDICACIONES:

1. Por lo menos una entidad química seleccionada entre los compuestos de la Fórmula I:



Fórmula I

y sales, quelatos, complejos no covalentes, profármacos farmacéuticamente aceptables y sus mezclas, en la que

W, X, Y y Z son independientemente -C= o -N=, siempre que no más de dos de W, X, Y y Z sean -N=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido,

R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente

sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando W es -C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;

R_4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Y es -C=, y R_4 está ausente cuando Y es -N=; y

R_5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando X es -C=, y R_5 está ausente cuando X es -N=;

R_{13} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Z es -C=, y R_{13} está ausente cuando Z es -N=; y;

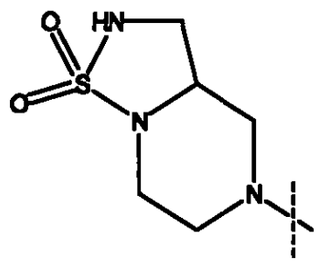
R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incorpora uno o dos

heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

2. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que uno de W, X, Y y Z es -N=.

3. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que W, X, Y y Z son -C=.

4. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en la que R_1 se selecciona entre piperazinilo opcionalmente sustituido; 1,1-dioxo-1λ^6-[1,2,5]tiadiazolidin-2-ilo opcionalmente sustituido; 3-oxo-tetrahidro-pirrolo[1,2-*c*]oxazol-6-ilo opcionalmente sustituido, 2-oxo-imidazolidin-1-ilo opcionalmente sustituido; morfolinilo opcionalmente sustituido; 1,1-dioxo-1λ^6-tiomorfolin-4-ilo opcionalmente sustituido; pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido; piperidina-1-ilo opcionalmente sustituido, azepanilo opcionalmente sustituido, 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido, 3-oxo-tetrahidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3(5H)-ona opcionalmente sustituido, 5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinilo opcionalmente sustituido y



opcionalmente sustituido

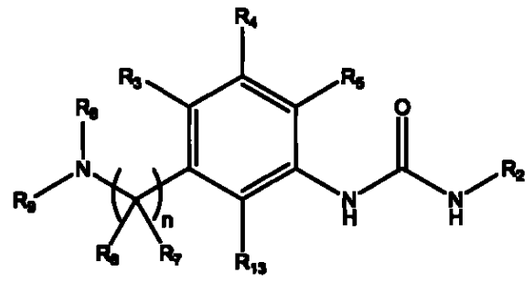
5. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 4, en la que R_1 es piperazinilo opcionalmente sustituido; piperidina-1-ilo opcionalmente sustituido, pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido, azepanilo opcionalmente sustituido o 1,4-diazepanilo opcionalmente sustituido.

6. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R_1 es piperazinilo opcionalmente sustituido.

7. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R_1 es piperidin-1-ilo opcionalmente sustituido.

8. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 5, en la que R_1 es pirrolidin-1-ilo opcionalmente sustituido.

9. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la Fórmula I se selecciona entre los compuestos de la Fórmula Ib



Fórmula Ib

en la que

R_8 es alquilo inferior; y

R_9 es alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido.

10. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 9, en la que R_9 es $-(CO)OR_{10}$, en el que R_{10} es hidrógeno o alquilo inferior.

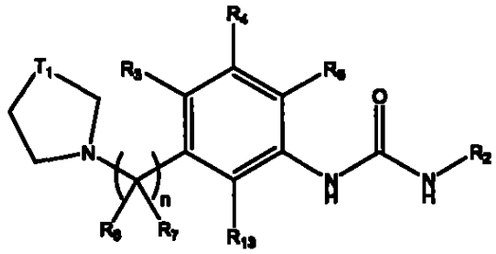
11. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 9, en la que R_9 es $-(SO_2)-R_{17}$, en el que R_{17} es alquilo inferior o $-NR_{11}R_{12}$, en el que R_{11} y R_{12} son independientemente hidrógeno o alquilo inferior.

12. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 9, en la que R_9 es alquilo opcionalmente sustituido con amino opcionalmente sustituido.

13. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 9, en la que R_9 es heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

14. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 9 a 13, en la que R_8 es metilo o etilo.

15. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la Fórmula I se selecciona entre los compuestos de la Fórmula Ic



Fórmula Ic

en la que

T_1 es $-CHR_{14}-$, $-NR_{14}CHR_{15}-$, $-CHR_{15}NR_{14}-$ o $-CHR_{14}CHR_{15}-$; y

cada R_{14} y R_{15} se selecciona independientemente entre hidrógeno, alquilo opcionalmente sustituido, acilo opcionalmente sustituido, carboxi,

alcoxicarbonilo inferior opcionalmente sustituido, aminocarbonilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, cicloalcoxi opcionalmente sustituido, sulfonilo opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido y heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

16. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 15, en la que R_{14} y R_{15} se seleccionan independientemente entre hidrógeno, metilo, carboxi, metoxicarbonilo, etoxicarbonilo, propoxicarbonilo, isopropoxicarbonilo, *terc*-butoxicarbonilo, benciloxi-carbonilo, N,N-N,N-dimetilcarbamoilo , acetilo, metilacetilo, dimetilacetilo, . propoxi, metoxi, ciclohexilmetiloxi, metilsulfonilo, etilsulfonilo, n-propilsulfonilo, isopropilsulfonilo, azetidin-1-ilsulfonilo, dimetilamino sulfonilo, metansulfonamido, N-metil-metansulfonamido, etansulfonamido, N-metil-etansulfonamido, N-metoxicarbonil-N-metilamino, N-etoxicarbonil-N-metilamino, N-isopropoxicarbonil-N-metilamino, N-*terc*-butoxicarbonil-N-metilamino, acetamido, N-metilacetamido, N-metilpropionamido, N-metilisobutiramido, amino, metilamino, dimetilamino, N-metil-(dimetilamino sulfonil)amino y piperidin-1-ilo.

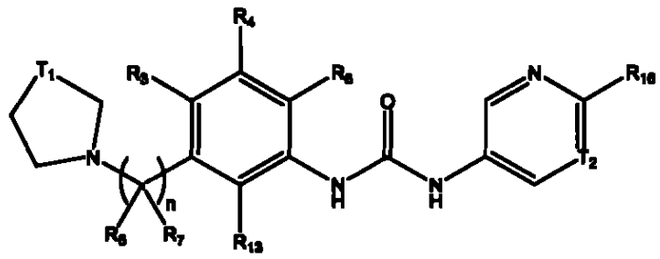
17. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 16, en la que R_2 se selecciona entre fenilo opcionalmente sustituido, naftilo opcionalmente sustituido, pirrolilo opcionalmente sustituido, tiazolilo opcionalmente sustituido, isoxazolilo opcionalmente sustituido, pirazolilo opcionalmente sustituido, oxazolilo opcionalmente sustituido, 1,3,4-oxadiazolilo opcionalmente sustituido, piridinilo opcionalmente sustituido, pirazinilo opcionalmente sustituido, pirimidinilo opcionalmente sustituido y piridazinilo opcionalmente sustituido.

18. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 15, en la que R_3 se selecciona entre piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-1-óxido, fenilo, pirimidin-5-ilo e isoxazol-3-ilo, en los que piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, piridin-1-óxido, fenilo, pirimidin-5-ilo e isoxazol-3-ilo está opcionalmente sustituido con alquilo inferior, alcoxi inferior, halo, ciano o acetilo.

19. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 17 ó 18, en la que R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; R_2 es piridin-4-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo;

pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

20. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 15, en la que el compuesto de la Fórmula I se selecciona entre los compuestos de la Fórmula Id



Fórmula Id

en la que

T_2 es -C= o -N=; y

R_{16} se selecciona entre hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido y alcoxi opcionalmente sustituido.

21. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 20, en la que T_2 es -C=.

22. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 20, en la que T_2 es -N=.

23. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 20 a 22, en la que R_{16} se

selecciona entre hidrógeno, metilo, flúor, ciano, metoxi y acetilo.

24. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 23, en la que R_{16} es hidrógeno o metilo.

25. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, en la que R_3 es hidrógeno, ciano, flúor, cloro o metilo.

26. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 25, en la que R_3 es hidrógeno o flúor.

27. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 26, en la que R_4 y R_5 se seleccionan independientemente entre hidrógeno, piridinilo, halo y alquilo inferior opcionalmente sustituido.

28. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 27, en la que R_4 es hidrógeno, piridinilo, triflúormetilo o flúor.

29. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 27 o 28, en la que R_5 es hidrógeno, cloro, flúor, metilo o triflúormetilo.

30. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 29, en la que R_{13} es hidrógeno, halo, hidroxilo o alquilo inferior.

31. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 30, en la que R_{13} es hidrógeno o flúor.

32. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que n es uno.

33. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que n es dos.

34. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, en la que n es tres.

35. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 34, en la que R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo.

36. Por lo menos una entidad química de acuerdo con las reivindicaciones 1-35, en la que R_6 y R_7 son hidrógeno.

37. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 32, en la que R_6 es metilo y R_7 es hidrógeno.

38. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la que R_3, R_4, R_5 y R_{13} son hidrógeno.

39. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la que uno de R_3, R_4, R_5 y R_{13} es halo, metilo o ciano y los otros son hidrógeno.

40. Por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 37, en la que dos de R_3, R_4, R_5 y R_{13} son halo o ciano y los otros son hidrógeno.

41. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es $-NR_8R_9$, en el que R_8 es alquilo inferior y R_9 es acilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo; pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor.

42. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es $-NR_8R_9$, en el que R_8 es alquilo inferior y R_9 es acilo opcionalmente sustituido o sulfonilo opcionalmente sustituido;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo; pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor

en los que R_3, R_4 y R_5 no es hidrógeno

43. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 es un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye un oxígeno, nitrógeno o azufre adicional en el anillo heterocíclico;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo; pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido.

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor.

44. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que

W, X, Y y Z son -C=;

n es uno, dos o tres;

R_1 e un heterociclo que contiene nitrógeno de 5 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incluye un oxígeno, nitrógeno o azufre adicional en el anillo heterocíclico;

R_2 es piridin-3-ilo opcionalmente sustituido con alquilo inferior; fenilo opcionalmente sustituido con halo; pirimidin-5-ilo opcionalmente sustituido; o isoxazol-3-ilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno o flúor;

R_4 es hidrógeno, piridinilo o flúor;

R_5 es hidrógeno o flúor;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno o metilo; y

R_{13} es hidrógeno o flúor,

en los que uno de R_3, R_4 y R_5 no es hidrógeno.

45. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la Fórmula 1 se selecciona entre

4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{[(etilsulfonil)metilamino]metil}-5-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

4-[(3-flúor-5-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)[(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilatode metilo;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-({4-[(metiletil)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(2-metoxiacetil)piperazinil]metil}fenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(propilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(1E)-1-(dimetilamino)-2-ciano-2-azavinil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-({2-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilatode metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

4-({3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilatode metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)-metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-fenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]-fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metil-3-oxopiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil](3-piridilamino)-carboxamida;

N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)-piperazinil}metil)-5-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]-metil}-5-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

(2S)-4-({5-flúor-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)-piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]-metil}-5-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

(2S)-4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-flúorfenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-pirrolidinil)metil]-5-flúorfenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil}-metil)-5-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-[(3S)-1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)-pirrolidin-3-il]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{3-[((3S)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-pirrolidinil)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({(3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino]-pirrolidinil}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)-(pirimidin-5-ilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil](pirimidin-5-ilamino)carboxamida;

1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}-fenil)metil]piperidina-4-carboxilato de metilo;

1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperidina-4-carboxilato de metilo;

4-[(3-flúor-5-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;

({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-flúorfenil}amino)-N-(3-piridil)-carboxamida;

{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-3-flúorfenil]amino}-N-(3-piridil)carboxamida;

N-[(3R)-1-({5-flúor-3-[(N-(3-piridil)carbamoil)-amino]fenil}metil)(3-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida;

({5-[((3R)-3-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-3-flúorfenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))-carboxamida;

{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-3-flúorfenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

N-{(3R)-1-[(5-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

293

4-({3-flúor-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil}-metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúorfenil)-(isoxazol-3-ilamino)carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil](isoxazol-3-ilamino)carboxamida;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}-piperidil)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

4-[(3-flúor-5-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;

293

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-flúorfenil](3-piridilamino)carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]-metilamino}piperidil)-metil]-5-flúorfenil}(3-piridilamino)-carboxamida;

N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)(4-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida;

N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilacetamida;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-flúorfenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]-metilamino}piperidil)metil]-5-flúorfenil}[(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida;

(terc-butoxi)-N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)-carbonilamino]fenil}metil)(4-piperidil)]-N-metilcarboxamida;

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(1,3-oxazol-2-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(2-metilpirimidin-5-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(1-metilpirazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

ácido 1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxílico;

ácido 1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperidina-4-carboxílico;

N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

296

4-({4-flúor-3-[(pirimidin-5-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metilcarboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil(metiletoxi)-carboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}-fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}-fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilpropanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}-fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida;

4-[(4-flúor-3-{[(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(4-metil(1,3-oxazol-2-il))amino]-carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

296

4-[(4-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-propanoilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(2-metilpropanoil)-piperazinil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-[5-({(3R)-3-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(metilamino)pirrolidinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3R)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[5-({(3R)-3-[N-metil(metiletoxi)-carbonilamino]pirrolidinil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilacetamida;

N-(5-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-3-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-flúor-5-{[4-(N-metilcarbamoil)piperidil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}(terc-butoxi)-N-metilcarboxamida;

N-{2-flúor-5-[(5-propanoil-2,5-diazabiciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de terc-butilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de etilo;

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metiletilo;

N-(5-{[(3S)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-propanoilpiperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoximetil)-4-(2-metilpropanoil)-piperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)-pirrolidinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[5-({(3S)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]-pirrolidinil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilacetamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilpropanamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metilpropanamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metoxi-N-metilcarbonilamino)-piperidil]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(etoxi-N-metilcarbonilamino)piperidil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[N-metil(metiletoxi)-carbonilamino]piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida;

301

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilpropanamida;

N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilpropanamida;

N-{(3R)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-2-metil-N-metilpropanamida;

N-{5-[((3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1S,4S)-5-oxa-2-azabiciclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-metilcarboxamida;

301

302

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metil(metiletoxi)carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilacetamida;

N-[2-flúor-5-(piperazinilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(3R)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de etilo;

(2R)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)-piperazincarboxilato de metiletilo;

302

N-(5-{[(3R)-3-(metoximetil)-4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]-carboxamida;

N-(5-{[(3S)-3-(metilamino)piperidil]metil}-2-flúorfenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-N-metilpropanamida;

N-{(3S)-1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de terc-butilo;

N-(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-5-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(piridazin-4-ilamino)-carbonilamino]fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(3R)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)-piperazinil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-flúor-3-{[4-(N-metilcarbamoil)-piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-({4-flúor-3-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{5-[((1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)etil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-(1,4-diazaperhidroepinilmetil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de metilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de etilo;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetil(1,4-diazaperhidroepinil))metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-metoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-(azaperhidroepinilmetil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-piperidilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(ciclohexilmetoxi)piperidil]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[2-(hidroximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[2-(metoximetil)morfolin-4-il]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2,4-diflúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{2-flúor-5-[(4-propoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(4-metilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil](1,4-diazaperhidroepinil)}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepincarboxilato de propilo;

N-{3-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metilsulfonil)(1,4-diazaperhidroepinil)]metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(5-{[4-(etilsulfonil)(1,4-diazaperhidroepinil)]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[(metiletil)sulfonil](1,4-diazaperhidroepinil)}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[((1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabiciclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metoxi(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,4,5-triflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

(terc-butoxi)-N-{1-[(4-flúor-3-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metil-carboxamida;

N-(2-flúor-5-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(4-flúorfenil)amino]carboxamida

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-flúorfenil}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-flúorfenil][(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

[(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)-piperazinil]metil}-5-flúorfenil)carboxamida;

N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]-piperidil}metil)fenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-2-flúorfenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

(3S)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo;

(3S)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de metilo;

(3R)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}-fenil)metil]metilamino}-pirrolidincarboxilato de metilo;

4-[(2-metil-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-cloro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

2-{4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazinil}-N,N-dimetilacetamida;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-flúorfenil}(3-piridilamino)carboxamida;

4-(3-{3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]-fenil}propil)piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-flúorfenil)(3-piridilamino)carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)propil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-(3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}propil)-5-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-flúorfenil}[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(3-flúor-5-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-flúorfenil)-[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(5-{[((3S)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(3R)-3-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidincarboxilato de terc-butilo;

N-(5-{[((3R)pirrolidin-3-il)metilamino]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxicarboxamida;

etoxi-N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-carboxamida;

N-[5-({4-[etil(etilsulfonil)amino]piperidil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-etil-N-{1-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}acetamida;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-(triflúormetil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-metil-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,6-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

312

4-[(4-cloro-2-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metiletilo;

[(6-acetil(3-piridil))amino]-N-{5-[(4-acetilpiperazinil)-metil]-2-flúorfenil}carboxamida;

4-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}piperidincarboxilato de metilo;

N-(5-{[(1-acetil(4-piperidil))metilamino]metil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({[1-(etilsulfonil)(4-piperidil)]metilamino}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

312

N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]-etil}metilamino)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{5-[({2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino]etil}-metilamino)metil]-2-flúorfenil}[(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

4-[(2-cloro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-(triflúormetil)fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-flúorfenil)-amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil]-amino}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil]-amino}metil)fenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida;

4-[(2-ciano-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3,4-diflúor-5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-{2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)-amino]etil}amino)metil]fenil}[(4-flúorfenil)-amino]carboxamida;

N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}metilamino)metil]-2-flúorfenil}[(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-flúorfenil)-amino]carboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida;

N-(2-{[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

N-[3-((1S)-1-piperaziniletil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-(3-{(1S)-1-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]-etil}amino)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-{5-[({2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}metilamino)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1R)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-(5-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-1,2,3,4-tetrahidronaftil)piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(3R)-4-metil-3-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(3S)-4-metil-3-[(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2,4-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(terc-butoxi)-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-etil]carboxamida;

N-[2-(2-aminoetil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2,5-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

metoxi-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]-carboxamida;

{metoxi-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]-carbonilamino}formato de metilo;

(terc-butoxi)-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))-etil]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-{2-[2-(metilamino)etil](5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)}carboxamida;

4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilatode metilo;

4-[2-(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilatode etilo;

N-(3-{2-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-(5-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)etil]acetamida;

N-[2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}etil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{2-[(dimetilamino)carbonilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

4-(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}-indanil)piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

metoxi-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]carboxamida;

N-(2-{2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[2-(2-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}etil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

(dimetilamino)-N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]carboxamida;

N-metil-N-[2-(5-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))etil]acetamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(2-{3-[(fenilmetoxi)carbonilamino]propil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))carboxamida;

N-{2-[2-(dietilamino)etil](5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)}[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

N-[2-(3-{[(dimetilamino)sulfonil]amino}propil)(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{3-[(etilsulfonil)amino]propil}(5-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolil))[(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-hidroxifenil)-[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{2-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)-piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[3-(2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]-piperazinil}etil)fenil][(6-metil(3-piridil))-amino]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(3-{2-[4-(metilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

N-(2-hidroxi-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[2-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-flúor-3-(3-piperazinilpropil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-2-flúorfenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3-{[(1-hidroxi-6-metil-3-piridil)-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(1-hidroxi-6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetil-piperazincarboxilato de fenilmetilo;

N-{3-[((3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]-amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

({3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-flúorfenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúor-fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazincarboxilato de metilo;

N-{3-[((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(4-flúorfenil)amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indanil)-piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-{[2-flúor-3-({N-[6-(triflúormetil)(3-piridil)]-carbamoil}amino)fenil]metil}piperazincarboxilato de metilo;

4-({2-flúor-3-[(N-(4-piridil)carbamoil)amino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo;

[(3-{[4-(azetidinilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(1-piperazinilindan-4-il)carboxamida;

N-[1-(4-acetilpiperazinil)indan-4-il][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{1-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]indan-4-il}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-{1-[4-(metilsulfonil)-piperazinil]indan-4-il}carboxamida;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de terc-butilo;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-il)metil]piperazincarboxilato de etilo;

N-{2-[(4-acetilpiperazinil)metil]indan-4-il}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}indan-4-il)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}indan-4-il)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)indan-4-il][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetil-piperazincarboxilato de terc-butilo;

(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetil-piperazincarboxilato de metilo;

({3-[((6S,2R)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazinil)metil]-2-flúorfenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazinil}-N,N-dimetilcarboxamida;

[(3-{[(6S,2R)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetil-piperazinil]metil}-2-flúorfenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{[3-({(6S,2R)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-2,6-dimetil-piperazinil}metil)-2-flúorfenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

N-[2-flúor-3-(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

ácido 2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}benzoico;

N-{2-flúor-3-[(3-metil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(3-etil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]-2-flúorfenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)(4-piridilamino)carboxamida;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)(4-piridilamino)carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

1-(3-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(6-flúorpiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-terc-butilo;

1-(3-(((2R,6S)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N,3,5-tetrametilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-bencilo;

1-(3-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de terc-butilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-3,5-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (3R,5S)-metilo;

4-(2-flúor-3-(3-piridin-3-ilureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-2,6-dimetilpiperazin-1-carboxilato de (2S,6R)-metilo;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-sulfonamida;

1-(3-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(2-flúor-3-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(3-((4-(azetidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

1-(3-(((2R,6S)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-flúorfenil)-3-(piridin-3-il)urea;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)-N,N,3,5-tetrametilpiperazin-1-sulfonamida;

4-(2-flúor-3-(3-(isoxazol-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(4-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de etilo;

326

326

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(2,6-diflúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3,4-diflúor-5-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)etil)piperazin-1-carboxilato de (S)-etilo;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(6-piridin-3-il)ureido)fenil)etil)piperazin-1-carboxilato de (S)-metilo;

4-(2,5-diflúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)bencil)piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)propil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)propil)-piperazin-1-carboxilato de etilo;

4-(3-(3-flúor-5-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil)propil)-piperazin-1-carboxilato de metilo;

{3-flúor-5-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-bencil}-metil-amida del ácido etansulfónico;

{3-flúor-5-[3-(piridin-3-il)-ureido]-bencil}-metil-amida del ácido etansulfónico;

1-[3-(4-Acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(piridin-3-il)-urea;

1-[3-Flúor-5-(4-metansulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(2-metoxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(propan-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-{3-Flúor-5-[4-(propan-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)-urea;

1-[3-(4-Ethanesulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il)-urea;

dimetilamida del ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(2-metil-pirimidin-5-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-sulfónico;

éster metílico del ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(pirimidin-5-il)-ureido]-bencil}-piperazin-1-carboxílico;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)bencil)piperidin-3-il)-N-metil-(N',N'-dimetilamino)sulfonamida;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)bencil)piperidin-3-il)-N-metil-(N',N'-dimetilamino)sulfonamida;

(E)-N'-ciano-4-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)bencil)-N,N-dimetilpiperazin-1-carboximidamida; y

(S)-1-(3-(1-(4-acetilpiperazin-1-il)etil)fenil)-3-(6-metilpiridin-3-il)urea.

329

46. Por lo menos una entidad química de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el compuesto de la Fórmula 1 se selecciona entre

4-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-flúor-fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-flúorfenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[(6-metil-3-piridil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}-metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(2S)-4-[(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazincarboxilato de metilo;

N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}-metil)fenil][(4-flúorfenil)amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

329

330

(2S)-4-[(4-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazin-carboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

[(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)-piperazinil]metil}-5-flúorfenil)carboxamida;

4-[(2,6-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(5-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(3,4-diflúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}-fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)etil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(1S)-1-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonil-amino}fenil)etil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(2,4-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

330

4-[(2,5-diflúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)propil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}-fenil)propil]piperazincarboxilato de etilo;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))-carbamoil]amino}fenil)metil]piperazincarboxilato de etilo;

{[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-flúorfenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}-2-flúorfenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-flúor-fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))-amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(2-flúor-3-{[(4-flúorfenil)amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-flúorfenil)metil]piperazincarboxilato de metilo;

4-{[2-flúor-3-({N-[6-(triflúormetil)(3-piridil)]-carbamoil}amino)fenil]metil}piperazincarboxilato de metilo;

4-({2-flúor-3-[(N-(4-piridil)carbamoil)amino]-fenil}metil)piperazincarboxilato de metilo; y

N-(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]-metil}fenil)(4-piridilamino)-carboxamida.

47. Una composición farmacéutica que comprende un excipiente, vehículo o adyuvante farmacéuticamente aceptable y por lo menos una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

48. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47, en la que la composición se formula en una forma seleccionada entre fluidos inyectables, aerosoles, comprimidos, píldoras, cápsulas, jarabes, cremas, geles y parches transdérmicos.

49. Una composición farmacéutica envasada, que comprende una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 47 ó 48 e instrucciones para usar la composición para tratar a un paciente que padece una cardiopatía.

50. La composición farmacéutica envasada de acuerdo con la reivindicación 49, en la que la cardiopatía es la insuficiencia cardiaca.

51. Un método para tratar una cardiopatía en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero que la necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una composición farmacéutica.

52. El método de acuerdo con la reivindicación 51, en el que la cardiopatía es la insuficiencia cardiaca.

53. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en el que la insuficiencia cardiaca es la insuficiencia cardiaca congestiva.

54. El método de acuerdo con la reivindicación 52, en el que la insuficiencia cardiaca es la insuficiencia cardiaca sistólica.

55. Un método para modular el sarcómero cardiaco en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero que la necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos una entidad química de una

cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46 o una composición farmacéutica.

56. Un método para potenciar la miosina cardiaca en un mamífero, en donde el método comprende administrar a un mamífero que la necesita, una cantidad terapéuticamente eficaz de por lo menos una entidad química de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 46.

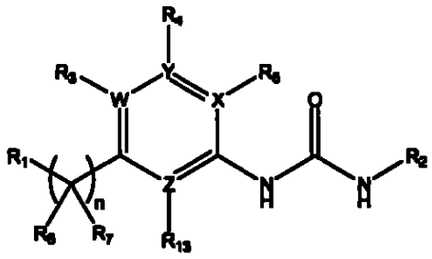
57. El uso, en la fabricación de un medicamento para tratar cardiopatías, de una entidad química de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-46.

58. El uso de una entidad química de acuerdo con la reivindicación 57 para la fabricación de un medicamento para tratar la insuficiencia cardiaca.

59. El uso de una entidad química de acuerdo con la reivindicación 57 para la fabricación de un medicamento para tratar la insuficiencia cardiaca congestiva.

60. El uso de una entidad química de acuerdo con la reivindicación 57 para la fabricación de un medicamento para tratar la insuficiencia cardiaca sistólica.

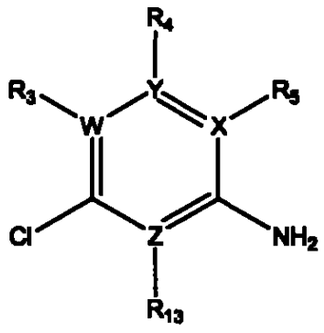
61. Un método para preparar un compuesto de la Fórmula I



Fórmula I

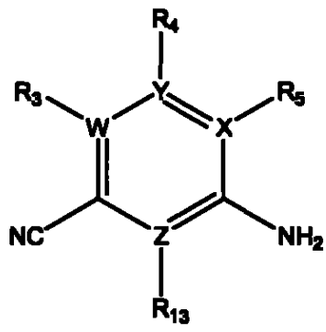
que comprende las etapas de

convertir un compuesto de la Fórmula 400



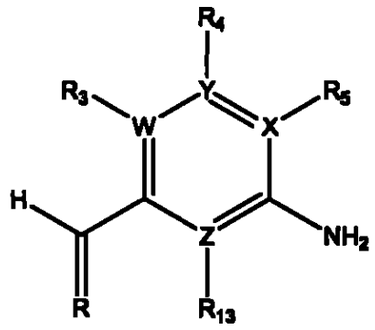
400

en un compuesto de la Fórmula 401;



401

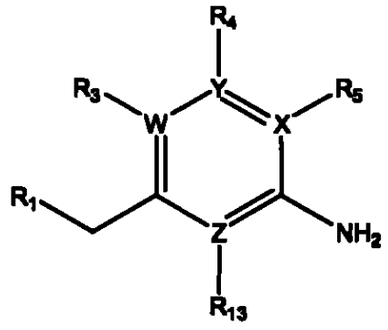
hidrolizar el compuesto de la Fórmula 401 a un compuesto de la Fórmula 402



402

en el que R se selecciona entre O y NH;

poner en contacto un compuesto de la Fórmula 402 con un compuesto de la fórmula R_1-H, en la que R_1 es amino opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido para formar un compuesto de la Fórmula 403; y



403

poner en contacto un compuesto de la Fórmula 403 con un compuesto de la fórmula R_2-NCO para producir un compuesto de la Fórmula I:

en la que

n es uno, dos o tres;

W, X, Y y Z son independientemente -C= o -N=, siempre que no más de dos de W, X, Y y Z sean -N=;

R_2 es arilo opcionalmente sustituido, aralquilo opcionalmente sustituido; cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido;

R_3 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando W es -C=, y R_3 está ausente cuando W es -N=;

R_4 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando Y es -C=, y R_4 está ausente cuando Y es -N=; y

R_5 es hidrógeno, halo, ciano, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido cuando X es -C=, y R_5 está ausente cuando X es -N=;

R_{13} es hidrógeno, halo, ciano, hidroxilo, alquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heteroarilo

opcionalmente sustituido cuando Z es -C=, y R_{13} está ausente cuando Z es -N=; y;

R_6 y R_7 son independientemente hidrógeno, aminocarbonilo, alcoxicarbonilo, alquilo opcionalmente sustituido o alcoxi opcionalmente sustituido, o R_6 y R_7, tomados junto con el carbono al que están unidos, forman un anillo de 3 a 7 miembros opcionalmente sustituido que opcionalmente incorpora uno o dos heteroátomos adicionales, seleccionados entre N, O y S en el anillo.

339

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Rad: 07-002861- -00000-0000
Fec: 2007-01-12 15:48:09 Dep: 2020 NUEVECREACIONES
Tra: 11 PATENTEYII
Eve: 378 FASENACIONALI
Act 411 PRESENTACION
Folios: 336

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 32
- Dibujos de ser estos pertinentes [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial . [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Firma Responsable

Fecha 12 ENE. 2007

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

340

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
CYTOKINETICS INC.

REFERENCIA	Radicación No.	07 2861
	Solicitud internacional	PCT/US2005/021100
	Fecha inicio fase nacional	17/01/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	1964

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. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la precisión necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular Única 5.2.9)

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 Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 09 FEB. 2007
adpa10