

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 387 909**

51 Int. Cl.:
C07C 275/00 (2006.01)
C07C 275/30 (2006.01)
C07C 273/02 (2006.01)
C07D 213/02 (2006.01)
A61K 31/17 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 9/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **04702228 .0**
- 96 Fecha de presentación: **14.01.2004**
- 97 Número de publicación de la solicitud: **1615878**
- 97 Fecha de publicación de la solicitud: **18.01.2006**

54 Título: **Compuestos, composiciones y procedimientos de tratamiento de la insuficiencia cardiaca**

30 Prioridad:
14.01.2003 US 440133 P
14.01.2003 US 440183 P
04.06.2003 US 476086 P
05.06.2003 US 476517 P
08.09.2003 US 501376 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
03.10.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
03.10.2012

73 Titular/es:
CYTOKINETICS, INC.
280 EAST GRAND AVENUE
SOUTH SAN FRANCISCO, CA 94080, US

72 Inventor/es:
MORGAN, Bradley Paul;
ELIAS, Kathleen A.;
KRAYNACK, Erica Anne;
LU, Pu-Ping;
MALIK, Fady;
MUCI, Alex;
QIAN, Xiangping;
SMITH, Whitney Walter;
TOCHIMOTO, Todd;
TOMASI, Adam Lewis y
MORGANS, David J., Jr.

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 387 909 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos, composiciones y procedimientos de tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Campo de la invención

5 La invención se refiere a derivados de urea sustituidos, en particular a compuestos que modulan de forma selectiva el sarcómero cardíaco y, específicamente, a compuestos y formulaciones farmacéuticas que son útiles en procedimientos de tratamiento para insuficiencia cardíaca congestiva.

Antecedentes de la invención

El sarcómero cardíaco

10 El "sarcómero" es una estructura celular organizada elegantemente que se encuentra en el músculo cardíaco y esquelético y que está formado por filamentos finos y gruesos que se intercalan; comprende aproximadamente el 60 % del volumen de las células cardíacas. Los filamentos gruesos están compuestos por "miosina", la proteína responsable de la transducción de la energía química (hidrólisis del ATP) en fuerza y movimiento dirigido. La miosina y sus primas relacionadas funcionalmente se denominan proteínas motoras. Los filamentos finos están compuestos por un complejo de proteínas. Una de estas proteínas, la "actina" (un polímero filamentos) es el sustrato del que la miosina tira durante la generación de fuerza. Unidas a la actina hay un conjunto de proteínas reguladoras, el "complejo de la troponina" y la "tropomiosina", que hacen que la interacción actina-miosina depende de los cambios en los niveles intracelulares de Ca^{2+} . Con cada latido cardíaco, los niveles de Ca^{2+} aumentan y disminuyen, lo que inicia la contracción del músculo cardíaco y, después, la relajación del músculo cardíaco (Robbins J y Leinwand LA. (1999) Molecular Basis of Cardiovascular Disease, Chapter 8. editor Chien, K.R., W.B. Saunders, Philadelphia).

15 Cada uno de los componentes del sarcómero contribuye a su respuesta de contracción.

20 La miosina es la más estudiada de todas las proteínas motoras. De las trece clases distintas de miosina de las células humanas, la miosina de clase II es responsable de la contracción del músculo esquelético, cardíaco y liso. Esta clase de miosina es significativamente diferente en la composición de aminoácidos y en la estructura global de la miosina en las otras doce clases distintas (Goodson HV and Spudich JA. (1993) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90:659-663). La miosina-II consiste en dos dominios de cabeza globular unidos por una larga cola de alfa hélice enrollada que se ensambla con otras miosinas-II para formar el núcleo del filamento grueso del sarcómero. Las cabezas globulares tienen un dominio catalítico en el que tienen lugar la unión a la actina y las funciones de ATP de la miosina. Una vez unida a un filamento de actina, la liberación de fosfato (v. ATP en ADP) conduce a un cambio en la conformación estructural del dominio catalítico que, a su vez, altera la orientación del dominio del brazo de la palanca de unión de cadena ligera que se extiende desde la cabeza globular; este movimiento se denomina golpe de potencia. Este cambio de orientación de la cabeza de miosina en relación con la actina hace que el filamento grueso del cual es parte se mueva con respecto al filamento fino de actina al que está unido (Spudich JA. (2001) Nat Rev Mol Cell Biol. 2(5):387-92). El desacoplamiento de la cabeza globular del filamento de actina (también modulado por Ca^{2+}) acoplado al retorno del dominio catalítico y la cadena ligera a su conformación/orientación de partida completa la el ciclo de contracción y relajación.

25

30

35

40 El músculo del corazón de mamíferos consiste en dos formas de miosina cardíaca, alfa y beta, y están bien caracterizadas (Robbins, ant.). La forma beta es la forma predominante (> 90 por ciento) en músculo cardíaco humano adulto. Se ha observado que ambas regulan las afecciones de insuficiencia cardíaca humana a niveles tanto transcripcional como traduccional (Miyata supra), estando la forma alfa regulada por disminución en la insuficiencia cardíaca.

45 Se han determinado las secuencias de todas las miosinas del músculo esquelético, cardíaco y liso. Aunque las miosinas alfa y beta cardíacas son muy similares (identidad del 93 %), ambas son considerablemente diferentes de las del músculo liso humano (identidad del 42 %) y están más estrechamente relacionadas con las miosinas del músculo esquelético (identidad del 80 %). Convenientemente, las miosinas del músculo cardíaco están increíblemente conservadas en las especies de mamíferos. Por ejemplo, las miosinas cardíacas alfa y beta tienen > 96% conservado entre seres humanos y ratas, y la secuencia de 250 residuos disponible de la beta-miosina cardíaca porcina está conservada un 100% con respecto a la correspondiente secuencia de la beta-miosina cardíaca humana. Dicha conservación de frecuencia contribuye a la capacidad de predicción del estudio de terapéuticas basadas en miosina en modelos animales de insuficiencia cardíaca.

50 Los componentes del sarcómero cardíaco presentan las dianas para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, por ejemplo, aumentando la contractilidad y facilitando la relajación completa para modular la función sistólica y diastólica, respectivamente.

Insuficiencia cardíaca

55 La insuficiencia cardíaca congestiva ("ICC") no es una enfermedad específica, sino una constelación de signos y síntomas todos ellos causados por una incapacidad del corazón para responder adecuadamente al ejercicio incrementando el gasto cardíaco. La fisiopatología dominante asociada con la ICC es la disfunción sistólica, una

alteración de la contractilidad cardíaca (con la consiguiente reducción de la cantidad de sangre expulsada con cada latido). La disfunción sistólica con dilatación compensatoria de las cavidades ventriculares tiene como resultado la forma más frecuente de insuficiencia cardíaca, "miocardiopatía dilatada", que a menudo se considera igual que la ICC. El contrapunto a la disfunción sistólica es la disfunción diastólica, alteración de la capacidad de los ventrículos para llenarse con sangre, que también puede tener como resultado insuficiencia cardíaca incluso con conservación de la función del ventrículo izquierdo. La insuficiencia cardíaca congestiva se asocia, en última instancia, con una función inadecuada de los propios miocitos cardíacos, que afecta a una disminución de su capacidad para contraerse y relajarse.

Muchas de las mismas afecciones subyacentes pueden dar lugar a disfunción sistólica y/o diastólica, tal como aterosclerosis, hipertensión, infección viral, disfunción válvula y trastornos genéticos. Los pacientes con estas afecciones normalmente presentan los mismos síntomas clásicos: disnea, edema y fatiga insoportable. En aproximadamente la mitad de los pacientes con miocardiopatía dilatada, la causa de su disfunción cardíaca es enfermedad cardíaca isquémica por aterosclerosis coronaria. Estos pacientes han sufrido un infarto de miocardio o múltiples infartos de miocardio; aquí la consiguiente cicatrización y remodelado da lugar al desarrollo de un corazón dilatado e hipocontráctil. A veces, el agente causante no se puede identificar, por lo que la enfermedad se denomina "miocardiopatía dilatada idiopática". Con independencia de la isquemia u otro origen, los pacientes con miocardiopatía dilatada comparten un pronóstico pésimo, una morbilidad excesiva y una mortalidad elevada.

La prevalencia de la ICC ha crecido a proporciones epidémicas a medida que la población envejece y que los cardiólogos tienen más éxito en la reducción de la mortalidad por cardiopatía isquémica, el preludeo más frecuente de la ICC. Se ha diagnosticado ICC a aproximadamente 4,6 millones de personas en EE.UU; la incidencia de dicho diagnóstico se acerca a 10 por cada 1.000 pasados los 65 años de edad. La hospitalización por ICC suele ser el resultado de una terapia ambulatoria inadecuada. Las altas hospitalarias por ICC aumentaron de 377.000 (en 1979) a 957.000 (en 1997), lo que hace de la ICC el diagnóstico de alta más habitual en personas a partir de 65 años de edad. La mortalidad a cinco años por ICC se acerca al 50 % (Levy D. (2002) New Engl J Med. 347 (18):1442-4). Por tanto, mientras que las terapias para la enfermedad cardíaca han mejorado considerablemente y las esperanzas de vida se han extendido durante los últimos años, se siguen buscando nuevas terapias, particularmente para la ICC.

La insuficiencia cardíaca "aguda" (también conocida como insuficiencia cardíaca "descompensada" aguda) implica un descenso precipitado de la función cardíaca debido a varias causas. Por ejemplo, en un paciente que ya sufre insuficiencia cardíaca congestiva, un infarto de miocardio nuevo, la interrupción de los medicamentos y una dieta no adecuada pueden conducir a la acumulación de fluido edematoso e insuficiencia metabólica, incluso en estado de reposo. Un agente terapéutico que aumenta la función cardíaca durante dicho episodio agudo podría ayudar a aliviar esta insuficiencia metabólica y acelerar la eliminación del edema, lo que facilita el retorno a un estado de insuficiencia cardíaca congestiva "compensada" más estable. Los pacientes con una insuficiencia cardíaca congestiva muy avanzada, en concreto aquéllos en estado terminal de la enfermedad, también podrían beneficiarse de un agente terapéutico que incremente la función cardíaca para, por ejemplo, estabilización mientras se espera un trasplante de corazón. Se podrían proporcionar otros posibles beneficios a los pacientes que salen de una bomba de derivación mediante, por ejemplo, la administración de un agente que ayude al corazón detenido o ralentizado a retomar su función normal. Los pacientes con disfunción diastólica (relajación insuficiente del músculo cardíaco) se podrían beneficiar de un agente terapéutico que modula la relajación.

Agentes activos terapéuticos

El documento EP0656350 describe compuestos de diarilurea que están indicados para ser útiles en el tratamiento de la isquemia. El documento WO 02/092576 divulga otros compuestos de diarilurea que poseen actividad anticitocinas y están indicados para ser útiles en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca congestiva.

Los inótropos son fármacos que aumentan la capacidad contráctil del corazón. Como grupo, ningún isótropo ha cumplido la referencia para la terapia de la insuficiencia cardíaca, es decir prolongar la supervivencia del paciente. Además, los agentes actuales son poco selectivos del tejido cardíaco, que en parte conducen a efectos adversos reconocidos que limitan su uso. A pesar de este hecho, los inótropos intravenosos siguen usándose mucho en la insuficiencia cardíaca aguda (p. ej., para permitir la reinstauración de medicamentos orales o como espera para el trasplante del corazón), mientras que en la insuficiencia cardíaca crónica se usa digoxina oral como inótropo para aliviar los síntomas de los pacientes, mejorar la calidad de vida y reducir los ingresos hospitalarios.

Dadas las limitaciones de los agentes actuales se necesitan nuevos abordajes para mejorar la función cardíaca en la insuficiencia cardíaca congestiva. El agente intravenoso a corto plazo más recientemente aprobado, la milrinona, ahora tiene casi quince años. El único fármaco oral disponible, la digoxina, tiene más de 200 años. Existe una gran necesidad de agentes que exploten nuevos mecanismos de acción y pueden tener mejores desenlaces en términos de alivio de los síntomas, seguridad y mortalidad de pacientes, tanto a corto como a largo plazo. Agentes nuevos con un mejor índice terapéutico sobre los agentes actuales proporcionarán un medio para alcanzar estos desenlaces clínicos.

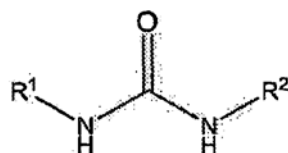
La selectividad de los agentes dirigidos al sarcómero cardíaco (dirigidos a, por ejemplo, la beta miosina cardíaca) se ha identificado como un medio importante para alcanzar este índice terapéutico mejorado. La presente invención

proporciona dichos agentes (en particular, agentes de activación de sarcómeros).

Sumario de la invención

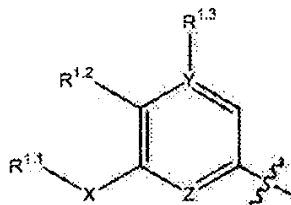
La presente invención proporciona compuestos y composiciones farmacéuticas que son útiles en procedimientos para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca, incluida la ICC, en particular la insuficiencia cardíaca sistólica. Las composiciones son moduladores selectivos del sarcómero cardíaco, de modo que, por ejemplo, potencia la miosina cardíaca.

En un aspecto, la invención se refiere a uno o más compuestos del grupo representado por la fórmula I:



Fórmula I

en la que R¹ está representado por la Fórmula II:



en la que:

X es O; Y y Z son C;

R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo, 1-sulfonil-piperidin-3-il,

que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo alcoxi C₁-C₄ o alcoxilquilo C₁-C₄ adicional, 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-il-N²-ciano-amidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(W-azetidina-1-il-N²-ciano-amidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidin-3-ilo

R^{1.2} es hidrógeno;

R^{1.3} es flúor; y

R² es isooxazol-3-ilo, 5-metil-isooxazol-3-ilo, isooxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazinilo, fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, halo, hidroxil e hidroxialquilo C₁-C₅; piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que tiene, opcionalmente, un sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxilquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo.

incluyendo estereoisómeros sencillos, mezclas de estereoisómeros y las sales farmacéuticamente aceptables, solvatos y solvatos de sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los compuestos de Fórmula I son útiles como agentes activos en la práctica de los procedimientos de tratamiento y en la fabricación de las formulaciones farmacéuticas de la invención, y como intermedios en la síntesis de dichos agentes activos.

En un aspecto preferido, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R¹ está representado por la Fórmula II, en la que R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo, 1-sulfonil-piperidin-3-il, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo de alcoxi C₁-C₄ o alcoxilquilo C₁-C₄ adicional.

En otro aspecto preferido, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R¹ está representado por la Fórmula II, en la que R^{1.1} es 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-

carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-il), 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidín-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidín-1-il-N²-ciano-amidino)-piperidin-3-ilo,

- 5 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidín-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanesulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidín-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(N¹-azetidín-1-il-N²-ciano-amidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidin-3-ilo, o 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo.
- 10

- En un aspecto adicional preferido, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R¹ está representado por la Fórmula II, en la que R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-il, preferentemente cuando R^{1.1} es 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, o 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo.
- 15

- Otro aspecto preferido más de la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R² es piridin-3-ilo que opcionalmente tiene un sustituyente p seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxi alquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo, preferentemente en la que piridin-2-ilo está opcionalmente p-sustituido con un miembro del grupo: acetilo, metilo, etilo, metoxi o metoximetilo.
- 20

Otro aspecto preferido más de la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.

- 25 Otros aspectos más de la invención se refieren a una formulación farmacéutica que incluye un excipiente farmacéuticamente aceptable y a una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, isómero, sal o solvato representado por la Fórmula I, para usar en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca.

Otros aspectos y realizaciones serán evidentes para los expertos en la técnica a partir de la siguiente descripción detallada.

30 **Descripción detallada**

- La presente invención proporciona compuestos útiles en la modulación selectiva del sarcómero cardíaco, por ejemplo potenciando la miosina cardíaca. Los compuestos se pueden usar para tratar la insuficiencia cardíaca, incluida la ICC, en particular la insuficiencia cardíaca sistólica. La invención también se refiere a formulaciones farmacéuticas que comprenden compuestos de la invención y dichos compuestos y formulaciones para usar en los procedimientos de tratamiento.
- 35

Las composiciones son moduladores selectivos del sarcómero cardíaco, de modo que, por ejemplo, potencias la miosina cardíaca.

Definiciones

- 40 Como se usa en la presente memoria, con las siguientes palabras y términos se pretende que tengan los significados como se indica más adelante, a excepción en la medida en la que el contexto en el que se usan indique lo contrario. Los siguientes términos y abreviaturas tienen los significados indicados a lo largo de esta divulgación.

	Ac	= acetilo
	Boc	= t-butiloxicarbonilo
	c	= ciclo
45	CBZ	= carbobenzoxi = benciloxicarbonilo
	DCM	= diclorometano = cloruro de metileno = CH ₂ Cl ₂
	DIEA	= N,N-diisopropiletilamina
	DMF	= N,N-dimetilformamida
	DMSO	= dimetilsulóxido
50	Et	= Etilo
	EtOAc	= acetato de etilo
	EtOH	= etanol
	CG	= cromatografía de gases
	h	= horas
55	Me	= Metilo
	min	= minuto

ml	=mililitro
Ph	= Fenilo
PyBrop	= Hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino fosfonio
TA	= temperatura ambiente
s-	= secundario
t-	= terciario
TFA	= ácido trifluoroacético
THF	= tetrahidrofurano
TLC	= cromatografía en capa fina

El término "opcional" u "opcionalmente" significan que el acontecimiento o circunstancia que se describe más adelante puede ocurrir o no y la descripción incluye los casos en los que dicho acontecimiento o circunstancia se produce y los casos en los que no. Por ejemplo, "alquilo opcionalmente sustituido" significa "alquilo" o "alquilo sustituido", como se define más adelante. Los expertos en la técnica entenderán, con respecto a cualquier grupo que contiene uno o más sustituyentes, que con dichos grupos no se pretende introducir ninguna sustitución o patrón de sustitución (p. ej., alquilo sustituido incluye grupos cicloalquilo opcionalmente sustituidos, que, a su vez, se definen como que incluyen grupos alquilo opcionalmente sustituidos, potencialmente hasta infinito) que no son estéricamente prácticos, sintéticamente no factibles y/o inherentemente inestables.

Con "alquilo" se pretende incluir estructuras de hidrocarburo lineal, ramificado o cíclico y sus combinaciones. Alquilo menor se refiere a grupos alquilo que tienen de 1 a 5 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilo menor incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, butilo y s- y *terc*-butilo. Grupos alquilo preferidos son aquéllos de C₂₀ o inferiores. Grupos alquilo más preferidos son aquéllos de C₁₃ o inferiores. Grupos alquilo todavía más preferidos son aquéllos de C₆ o inferiores. Cicloalquilo es una subpoblación de alquilo e incluye grupos hidrocarburo cíclicos de 3 a 13 átomos de carbono. Ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen c-propilo, c-butilo, c-pentilo, norbornilo y adamantilo. En esta solicitud, alquilo se refiere a residuos alcanilo, alqueno y alquino; se pretende que incluyan ciclohexilmetilo, vinilo, alilo, isoprenilo y similares. Alqueno es otra subpoblación de alquilo que hace referencia a los mismos residuos que alquilo, pero que tienen dos puntos de unión. Ejemplos de alqueno incluyen etileno (-CH₂CH₂-), propileno (-CH₂CH₂CH₂-), dimetilpropileno (-CH₂C(CH₃)₂CH₂-) y ciclohexilpropileno (-CH₂CH₂CH(C₆H₁₃)-). Cuando se nombra un residuo alquilo que tiene un número específico de carbonos, se pretende abarcar todos los isómeros geométricos que tienen dicho número de carbonos; por tanto, por ejemplo, con "butilo" se pretende incluir n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo; "propilo" incluye n-propilo e isopropilo.

El término "alcoxi" o "alcoxilo" se refiere al grupo O-alquilo, que incluye, preferentemente, de 1 a 8 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica y combinaciones de las mismas unidas a la estructura prantal a través de un oxígeno. Ejemplos incluyen metoxi, epoxi, propoxi, isopropoxi, ciclopropiloxi y ciclohexiloxi. Alcoxi inferior se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos.

El término "alcoxi sustituido" se refiere al grupo -O-(alquilo sustituido). Un grupo alcoxi sustituido preferido es "polialcoxi" o -O-(alqueno opcionalmente sustituido)-(alcoxi opcionalmente sustituido) e incluye grupos tales como -OCH₂CH₂OCH₃, y éteres de glicol tales como polietilenglicol y O(CH₂CH₂O)_xCH₃, en la que x es un número entero de aproximadamente 2-20, preferentemente de aproximadamente 2-10 y, más preferentemente, de aproximadamente 2-5. Otro grupo alcoxi sustituido preferido es hidroxialcoxi o -OCH₂(CH₂)_yOH, en la que y es un número entero de aproximadamente 1-10, preferentemente aproximadamente 1-4.

"Acilo" se refiere a grupos de 1 a 10 átomos de carbono de una configuración lineal, ramificada, cíclica, saturados, insaturados y aromáticos, y combinaciones de las mismas, unidas a la estructura preantal a través de una funcionalidad carbonilo. Uno o más carbonos e el residuo acilo pueden estar sustituidos por nitrógeno, oxígeno o azufre, siempre que el punto de unión al parental siga en el carbonilo. Ejemplos incluyen acetilo, benzoílo, propionilo, isobutirilo, t-butoxicarbonilo y benciloxicarbonilo. "Acilo menor" se refiere a grupos que contienen de uno a cuatro carbonos y "aciloxi" se refiere al grupo O-acilo.

El término "amino" se refiere al grupo -NH₂. El término "amino sustituido" se refiere al grupo -NHR or -NRR, en el que cada R se selecciona, de forma independiente, del grupo: alquilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, amino opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heterociclilo opcionalmente sustituido, acilo, alcoxicarbonilo, sulfanilo, sulfinilo y sulfonilo, por ejemplo dietilamino, metilsulfonilamino, furanil-oxi-sulfonamino.

"Arilo" significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros, un sistema de anillo aromático bicíclico de 9 o 10 miembros o un sistema de anillo aromático tricíclico de 12 a 14 miembros. Ejemplos incluyen ciclopenta-1,3-dieno, fenilo, naftilo, indano, tetralina, fluoreno, ciclopenta[b]naftaleno y antraceno.

"Aralcoxi" se refiere al grupo -O-aralquilo. De forma similar, "heteroaralcoxi" se refiere al grupo -O-heteroaralquilo; "ariloxi" se refiere a -O-arilo; y "heteroariloxi" se refiere al grupo -O-heteroarilo.

"Aralquilo" se refiere a un residuo en el que un resto arilo está unido a la estructura parental a través de un residuo alquilo. Ejemplos incluyen bencilo, fenetilo, fenilvinilo y fenilalilo. "Heteroaralquilo" se refiere a un residuo en el que

un resto heteroarilo está unido a la estructura parental a través de un residuo alquilo. Ejemplos incluyen furanilmetilo, piridinilmetilo y pirimidinilmetilo.

“ATPasa” se refiere a una enzima que hidroliza el ATP. Las ATPasas incluyen proteínas que comprenden motores moleculares, tales como las miosinas.

5 “Halógeno” o “halo” se refiere flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos preferidos son flúor, cloro y bromo. Dihaloarilo, dihaloalquilo, trihaloarilo etc. se refieren a arilo y alquilo sustituido con una pluralidad de halógenos, pero no necesariamente una pluralidad del mismo halógeno; por tanto, el 4-cloro-3-fluorofenilo está dentro del alcance del dihaloarilo.

10 “Heteroarilo” significa un anillo aromático de 5 o 6 miembros que contiene 1-4 heteroátomos, un sistema de anillo aromático bicíclico de 8-, 9- o 10 miembros que contienen 1-4 (o más) heteroátomos, o un sistema de anillo aromático tricíclico de 11 a 14 miembros que contienen 1-4 (o más) heteroátomos; los heteroátomos se seleccionan de O, N o S. Ejemplos incluyen furano, pirrol, tefeno, pirazol, imidazol, triazol, tetrazol, ditiol, oxazol, isoxazol, oxadiazol, tiazol, tiopirano, piridina, piridazina, pirimidina, piracina, indol, benzofurano, benzotiofeno, quinolina, isoquinolina y quinoxalina.

15 “Heterociclo” o “heterociclilo” se refiere a un residuo cicloalquilo en el que de uno a cuatro de los carbonos se sustituye con un heteroátomo, tal como oxígeno, nitrógeno o azufre, un anillo no aromático de 4-, 5-, 6- o 7- miembros que contienen 1-4 heteroátomos, un sistema de anillo no aromático bicíclico de 8-, 9- o 10- miembros que contienen 1-4 (o más) heteroátomos, o un sistema de anillo no aromático tricíclico de 11- a 14 miembros que contienen 1-4 (o más) heteroátomos; los heteroátomos se seleccionan de O, N o S. Ejemplos incluyen pirrolidina, tetrahidrofurano, tetrahidrotiofeneo tiazolidina, piperidina, tetrahidropirano, tetrahidro-tiopirano, piperazina, morfolina, tiomorfolina y dioxano. Heterociclilo también incluye sistemas de anillo, que incluyen enlaces insaturados, siempre que el número y colocación de la insaturación no haga al grupo aromático. Ejemplos incluyen imidazolina, oxazolona, tetrahidroisoquinolina, benzodioxano, benzodioxol y 3,5-dihidrobencozacinilo. Entre los ejemplos de heterociclilo sustituido incluyen 4-metilo, 1-piperazinilo y 4-bencil-1-piperidinilo.

25 “Isómeros” son compuestos diferentes que tienen la misma fórmula molecular. “Estereoisómeros” son isómeros que solo difieren en el modo en el que los átomos están dispuestos en el espacio. “Enantiómeros” son un par de estereoisómeros que no son imágenes especulares superponibles uno de otro. Una mezcla 1:1 de un par de enantiómeros es una mezcla “racémica”. El término “(.±.)” se usa para designar una mezcla racémica cuando sea adecuado. “Diastereoisómeros” son estereoisómeros que tienen al menos dos átomos asimétricos, pero que no son imágenes especulares uno de otro. La estereoquímica absoluta se especifica de acuerdo con el sistema Cahn-Ingold-Prelog R-S. Cuando un compuesto es un enantiómero puro, la estereoquímica en cada carbono quiral se puede especificar mediante R o S. Los compuestos resueltos cuya configuración absoluta es desconocida se pueden designar (+) or (-) en función de la dirección (dextro o levorotatorio) que rotan la luz polarizada en el plano a la longitud de onda de la línea de sodio D. Algunos de los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen uno o más centros asimétricos y pueden, por tanto, dar lugar a enantiómeros, diastereómeros y otras formas estereoisométricas que pueden definirse en términos de estereoquímica como (R) o (S). Con la presente invención se quiere incluir todos estos posibles isómeros, incluidas las mezclas racémicas, sus formas óptimamente puras y mezclas intermedias. Los isómeros (R)- y (S)- ópticamente activos se pueden preparar usando sintones quirales o reactivos quirales o se pueden resolver usando técnicas convencionales. Cuando los compuestos descritos en la presente memoria descriptiva contienen enlaces dobles olefínicos u otros centros de asimetría geométrica y a menos que se especifique lo contrario, se pretende que los compuestos incluyan ambos isómeros geométricos E- y Z-. Asimismo, también se pretende incluir todas las formas tautoméricas.

45 El término “transportador farmacéuticamente aceptable” o “excipiente farmacéuticamente aceptable” incluye todos y cada uno de los disolventes, medios de dispersión, recubrimientos, agentes antibacterianos y antifúngicos, agentes isotónicos y retardantes de la absorción. El uso de dichos medios y agentes para las sustancias farmacéuticamente activas es bien conocido en la técnica. Excepto cuando alguno de los medios o agentes convencional sea incompatible con el principio activo, se contempla su uso en las composiciones terapéuticas. En las composiciones también pueden incorporarse ingredientes activos suplementarios.

50 La expresión “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de los compuestos de la presente invención y que no son deseables biológicamente ni de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales de ácido y/o de base en virtud de la presencia de grupo o grupos amino y/o carboxilo similares. Sales de adición de ácido farmacéuticamente activas se pueden formar con ácidos inorgánicos y ácidos orgánicos. Los ácidos inorgánicos a partir de los que pueden proceder las sales incluyen, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico y ácido fosfórico. Ácidos orgánicos de los que las sales pueden proceder incluyen, por ejemplo, ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinnámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico y ácido salicílico. Sales de adición de baseso farmacéuticamente activas se pueden formar con bases inorgánicas y bases orgánicas. Bases inorgánicas a partir de las cuales pueden proceder sales incluyen, por ejemplo, sodio, potasio, litio, amoniaco, calcio, magnesio, hierro, cinc, cobre,

manganeso y aluminio; particularmente preferidas son las sales de amonio, potasio, sodio, calcio y magnesio. Bases orgánicas a a partir de las cuales pueden proceder sales incluyen, por ejemplo, aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio de iones básicos, específicamente isopropilamina, trietilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina y etanolamina.

5 El término "solvato" se refiere a un compuesto (p. ej., un compuesto de Fórmula I) o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo) en asociación física con una o más moléculas de un disolvente farmacéuticamente aceptable. Se entenderá que frases tales como "un compuesto de Fórmula I o una sal o solvato farmacéuticamente aceptable del mismo" quieren decir que abarcan el compuesto de Fórmula I, una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto, un solvato del compuesto y un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable del compuesto.

10 Alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo "sustituido" se refieren, respectivamente, a alquilo, arilo, heteroarilo y heterociclilo en los que uno o más átomos de hidrógeno (hasta aproximadamente 5, preferentemente hasta aproximadamente 3) están sustituidos con un sustituyente seleccionado de forma independiente del grupo: acilo, alquilo opcionalmente sustituido (p. ej., fluoroalquilo), alcoxi opcionalmente sustituido, alquilendioxi (p.ej. metilendioxi), amino opcionalmente sustituido (p.ej., alquilamino y dialquilamino), amidino, arilo p.ej. (e.g., fenilo), aralquilo opcionalmente sustituido (e.g., bencilo), ariloxi opcionalmente sustituido (e.g., fenoxi), aralcoxi opcionalmente sustituido (e.g., benciloxi), carboxi (-COOH), carboalcoxi (i.e., aciloxi o -OOCR), alcocarbonilo o carboxialquilo (i.e., ésteres o-COOR), carboxamido, aminocarbonilo, benciloxicarbonilamino (CBZ- amino), ciano, carbonilo, halógeno, hidroxilo, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroaralquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroaralcoxi opcionalmente sustituido, nitro, sulfanilo, sulfinilo, sulfonilo y tio.

20 El término "sulfanilo" se refiere a los grupos: -S-(alquilo opcionalmente sustituido), -S-(arilo opcionalmente sustituido), -S-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S-(heterociclilo opcionalmente sustituido).

El término "sulfinilo" se refiere a los grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O)-(heteroarilo opcionalmente sustituido) y -S(O)-(heterociclilo opcionalmente sustituido).

25 El término "sulfonilo" se refiere a los grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(amino opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(arilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)(heteroarilo opcionalmente sustituido), -S(O₂)-(heterociclilo opcionalmente sustituido) y -S(O₂)-(heterocicliloxi opcionalmente sustituido).

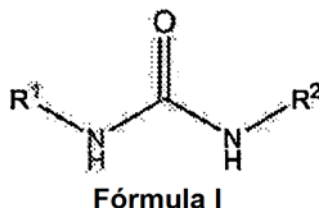
30 La expresión "cantidad terapéuticamente eficaz" o "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad de un compuesto de Fórmula I que es suficiente para efectuar el tratamiento, como se define más adelante, cuando se administra a un mamífero que necesite dicho tratamiento. La cantidad terapéuticamente eficaz variará en función del sujeto y la afección que se esté tratando, el peso y la edad del sujeto, la gravedad de la enfermedad, el compuesto concreto de Fórmula I escogido, el régimen de dosificación a seguir, el momento de la administración, el modo de la administración y similares, todos los cuales puede determinar fácilmente el experto en la técnica.

El término "tratamiento" o "tratar" significa cualquier tratamiento de una enfermedad en un mamífero, incluyendo:

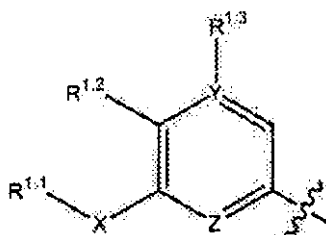
- 35 a) prevenir la enfermedad, es decir hacer que los síntomas clínicos de la enfermedad no se desarrollen;
b) inhibir la enfermedad, es decir ralentizar o detener el desarrollo de los síntomas clínicos; y/o
c) aliviar la enfermedad, es decir causar la regresión de los síntomas clínicos.

Compuesto de la presente invención

40 La presente invención está dirigida a los compuestos que son moduladores selectivos del sarcómero cardíaco (p. ej., estimulando o, de otro modo, potenciando la actividad de la miosina cardíaca), representados por la Fórmula I:



en la que:



en la que:

X es O;

Y y Z son C;

5 R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo, 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo alcoxi C₁-C₄ o alcoxialquilo C₁-C₄ adicional, 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-il-N²-ciano-amidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(W-azetidina-1-il-N²-ciano-amidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidin-3-ilo

10 R^{1.2} es hidrógeno;

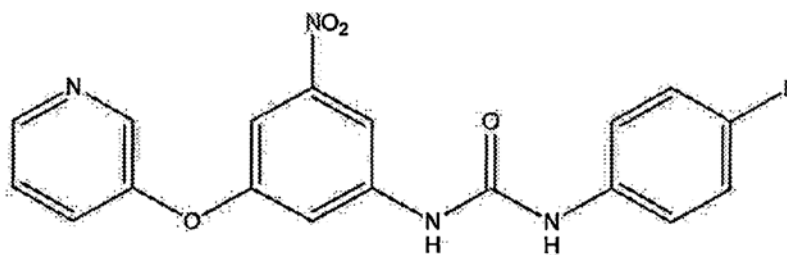
15 R^{1.3} es flúor; y

R² es isooxazol-3-ilo, 5-metil-isooxazol-3-ilo, isooxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazinilo, fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, halo, hidroxil e hidroxialquilo C₁-C₅; piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que tiene, opcionalmente, un sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxialquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo

25 En otro aspecto más, la invención se refiere a uno o más compuestos de Fórmula I, en la que R¹ está representado por la Fórmula II, en la que R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo, 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo de alcoxi C₁-C₄ o alcoxialquilo C₁-C₄ adicional.

30 Nomenclatura

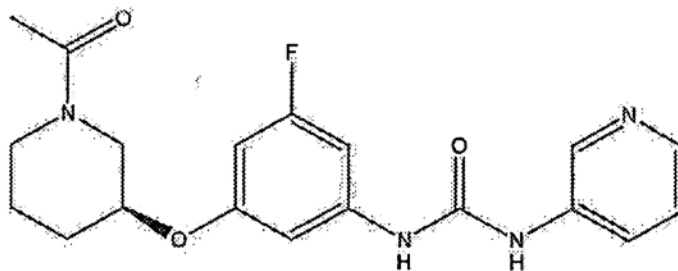
Los compuestos de Fórmula I se pueden nombrar y numerar (usando, por ejemplo, AutoNom versión 2.1) como se describe a continuación. Por ejemplo, el compuesto de Fórmula IA:



Fórmula IA

35 Es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R¹ es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son -C=, R^{1.1} es piridin-3-ilo, R^{1.2} es hidrógeno y R^{1.3} es nitro, y R² es 4-fluorofenilo, se puede nombrar 1-(4-fluoro-fenil)-3-[3-nitro-5-(piridin-3-iloxi)-fenil]-urea.

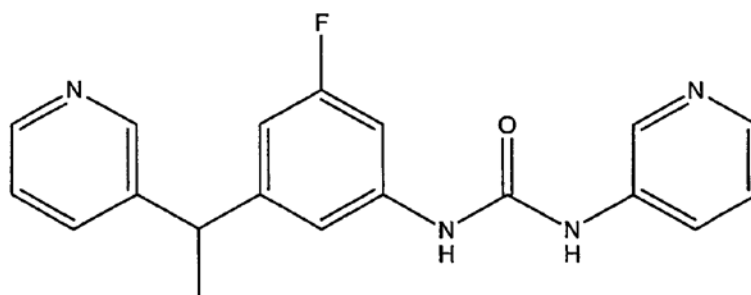
El compuesto de la Fórmula IB:



Fórmula IB

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son -C=, $R^{1.1}$ es N-acetil-piperidin-3-ilo, $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es piridinil-3-ilo, se puede nombrar (S)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea.

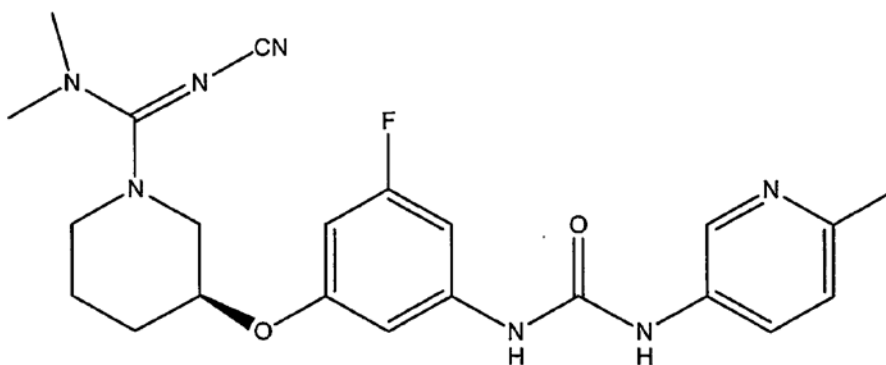
5 El compuesto de la Fórmula IC:



Fórmula IC

Es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es $\text{CH}(\text{CH}_3)-$, Y y Z son -C=, $R^{1.1}$ es piridin-3-ilo, $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor, y R^2 es piridin-3-ilo, se puede nombrar 1-[(3-fluoro-5-(1-piridin-3-il-etil)-fenil]-3-piridin-3-il-urea.

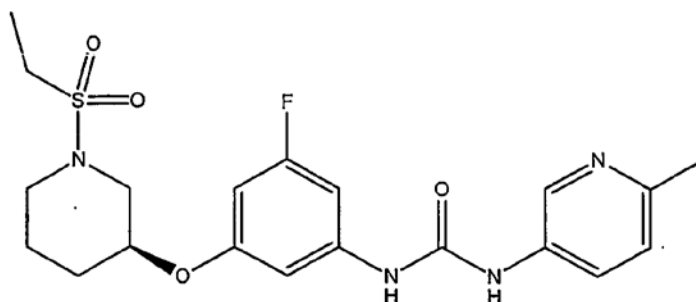
10 El compuesto de la Fórmula ID:



Fórmula ID

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son -C=, $R^{1.1}$ es 1-(N²-clano- N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es 6-metil-piridin-3-ilo, se puede nombrar (S)-3-[3-fluoro-5-(2-metil-piridin-5-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina.

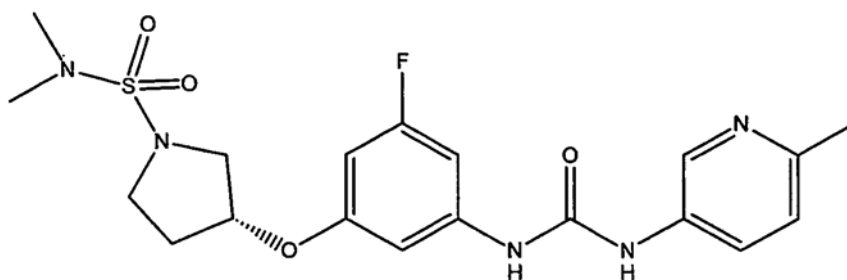
El compuesto de la Fórmula IE:



Fórmula IE

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son -C=, $R^{1.1}$ es 1-(etano-2-sulfonyl)-piridin-3-ilo, $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es 6-metil-piridin-3-ilo, se puede nombrar (S)-1-[3-[1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea.

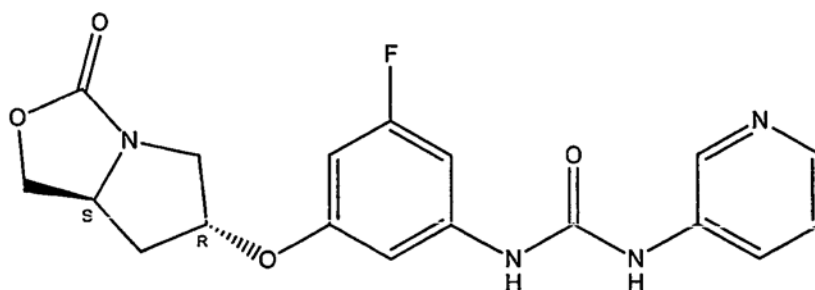
5 El compuesto de la Fórmula IF:



Fórmula IF

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son -C=, $R^{1.1}$ es 1-(dimetilaminosulfonyl)-pirrolidin-3-ilo, $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es 6-metil-piridin-3-ilo, se puede nombrar (S)-1-[3-[1-(dimetil-aminosulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea.

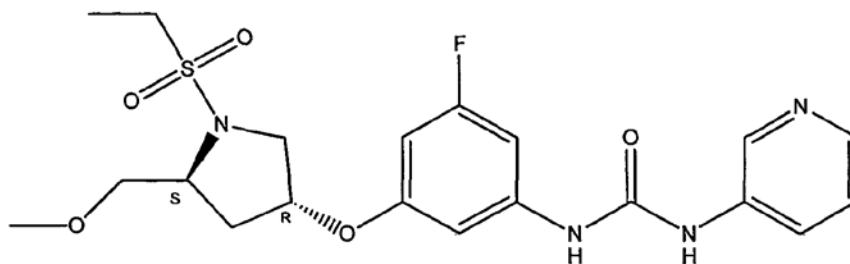
10 El compuesto de la Fórmula IG:



Fórmula IG

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son C, $R^{1.1}$ es (R)-(3-oxo-(S)-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]oxazol-6-il), $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es piridinil-3-ilo, se puede nombrar 1-[3-fluoro-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]oxazol-6-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea.

El compuesto de la Fórmula IH:



Fórmula IH

es decir, el compuesto de acuerdo con la Fórmula I, en la que R^1 es Fórmula II en la que X es -O-, Y y Z son C, $R^{1.1}$ es R)-(1- etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-il), $R^{1.2}$ es hidrógeno y $R^{1.3}$ es flúor y R^2 es piridinil-3-ilo, se puede nombrar (R)-1-{3-(1-etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil}-3-piridin-3-il-urea, en la que la designación (R)- se pretende describir el sustituyente $R^{1.1}$ vis-a-vis al resto de la molécula a través del sustituyente X. Como alternativa, como en el ejemplo de Fórmula IG, el compuesto se puede nombrar 1-{3-(R)-(1-etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil}-3-piridin-3-il-urea.

Síntesis de los compuestos de fórmula i:

Los compuestos de la invención se pueden sintetizar usando técnicas bien conocidas en la materia, por ejemplo, como se ilustra más adelante con referencia a los Esquemas de reacción.

Parámetros de la reacción de síntesis

A menos que se indique lo contrario, las reacciones descritas en el presente documento tienen lugar a presión atmosférica, en general dentro de un intervalo de temperatura de -10 °C a 110 °C. Además, excepto como se usa en los Ejemplos o si se especifica lo contrario, se pretende que los tiempos de reacción y las condiciones sean aproximados, por ejemplo, tienen lugar a aproximadamente la presión atmosférica dentro de un intervalo de temperatura de aproximadamente -10 °C a 110 °C durante un periodo de aproximadamente 1 a aproximadamente 24 horas; las reacciones que se dejan por la noche son durante un periodo medio de aproximadamente 16 horas.

Los términos "disolvente", "disolvente orgánico" o "disolvente inerte" significan cada uno un disolvente inerte en las condiciones de la reacción que se describen en el presente documento [incluidos, por ejemplo, benceno, tolueno, acetonitrilo, tetrahidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), cloroformo, cloruro de metileno (o diclorometano), éter dietílico, metanol, piridina y similares). A menos que se especifique lo contrario, los disolventes usados en las reacciones de la presente invención son disolventes orgánicos.

Los términos "c.s." significa añadir una cantidad suficiente para conseguir una función indicada, por ejemplo para llevar una solución al volumen deseado (es decir, 100 %).

El aislamiento y purificación de los compuestos e intermedios descritos en el presente documento se puede efectuar, si se desea, mediante cualquier procedimiento de separación o purificación adecuado, tales como, por ejemplo, filtración, extracción, cristalización, cromatografía en columna, cromatografía en capa fina o cromatografía en capa gruesa, o una combinación de estos procedimientos. Ilustraciones específicas de procedimientos de separación y aislamiento adecuados se pueden tener por referencia a los ejemplos siguientes en el presente documento. No obstante, otros procedimientos de separación o aislamiento equivalentes pueden también usarse.

Cuando se desee, los isómeros (R)- y (S)- pueden resolverse mediante procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, por ejemplo mediante formación de sales diastereoisoméricas o complejos que se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización; mediante formación de derivados diaestereoméricos que se pueden separar mediante, por ejemplo, cristalización, cromatografía de gas-líquidos o de líquidos; reacción selectiva de un reactivo específico del enantiómero, por ejemplo mediante oxidación o reducción enzimática, seguido de separación de los enantiómeros modificados y no modificados; o mediante cromatografía de gas-líquidos o de líquidos en un ambiente quiral, por ejemplo sobre un soporte quiral, tal como sílice, con un ligando quiral unido o en presencia de un disolvente quiral. Por ejemplo, un compuesto de Fórmula I se puede disolver en un alcohol menor y colocar en una columna Chiralpak AD (205 x 20 mm) (Chiral Technologies, Inc.) acondicionada durante 60 minutos a EtOAc al 70 % en hexano. Se apreciará que cuando el enantiómero deseado se convierte en otra entidad química mediante uno de los procedimientos de separación descritos en lo que antecede, se requiere una etapa adicional para liberar la forma enantiomérica deseada. Como alternativa, se pueden sintetizar un enantiómero específico mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante **transformación asimétrica**.

Breve descripción de los esquemas de reacción

El Esquema de Reacción 1 ilustra la síntesis de compuestos de Fórmula I.

El Esquema de Reacción 2 ilustra una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I.

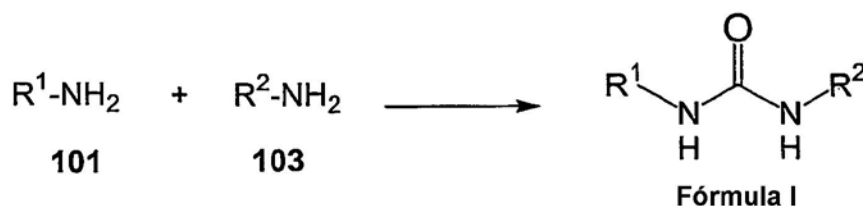
El Esquema de Reacción 3 ilustra la preparación de compuestos de Fórmula 305, que son útiles como intermedios en la síntesis de compuestos de Fórmula I.

- 5 Los Esquemas de Reacción 4 y 5 ilustran la preparación de reactantes estereoespecíficos útiles en la síntesis asimétrica de enantiómeros sencillos de compuestos de Fórmula I.

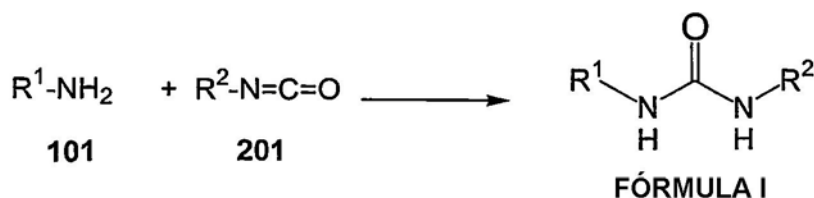
Los expertos en la técnica apreciarán que uno o más de los reactantes, etapas y/o condiciones descritos en los esquemas de reacción pueden requerir ajustes para acomodar varios sustituyentes en R¹ y R².

Materiales

- 10 Muchos de los compuestos de partida opcionalmente sustituidos 101, 103, 201, 301a y 301b, y otros reactantes, están disponibles comercialmente en, por ejemplo, Aldrich Chemical Company (Milwaukee, WI) o los expertos en la técnica los pueden preparar fácilmente usando metodología de síntesis de uso habitual.

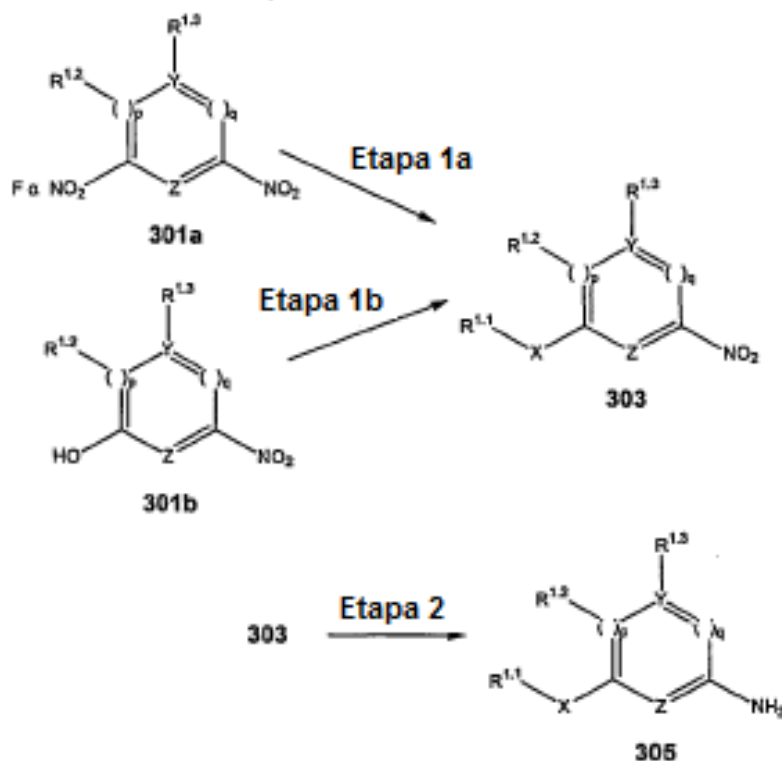
ESQUEMA DE REACCIÓN 1

- 15 **Preparación de compuestos de Fórmula I** en relación con el Esquema de Reacción 1, un matraz equipado con un agitador magnético, un condensador de reflujo y un pocillo térmico, en nitrógeno, se carga con fosgeno o un equivalente de fosgeno (normalmente trifosgeno) y un disolvente aprótico no polar, tal como diclorometano o tetrahidrofurano. Gota a gota se añade una solución de un compuesto de Fórmula 101 en un disolvente aprótico no polar, tal como diclorometano o tetrahidrofurano durante aproximadamente 10-60 minutos y la solución se dejó agitar entre 1 h a 15 h. En porciones se añade un compuesto de Fórmula 103 y la solución se agita durante
- 20 aproximadamente 10-60 min. Una base, tal como DIEA, se añade gota a gota durante una hora y la solución se dejó agitar durante aproximadamente 1-15 h. El producto, un compuestos de Fórmulas 105 se aísla y se purifica.

ESQUEMA DE REACCIÓN 2

- 25 **Preparación de compuestos de Fórmula I** en relación con el Esquema de Reacción 2, ilustra una síntesis alternativa de compuestos de Fórmula I. El isocianato de Fórmula 201 se puede formar y aislar de forma independiente a partir de cada correspondiente amina (i.e., R²-NH₂) usando fosgeno o un equivalente de fosgeno o del ácido carboxílico correspondiente (es decir, R²-COOH) usando una reorganización de Curtius o Hoffman. Una mezcla de compuestos de Fórmula 101 y 201 en un disolvente aprótico, tal como diclorometano o tetrahidrofurano, de -40 °C a 110 °C se dejó agitar durante entre 1 h a 15 h. El producto, un compuesto de Fórmulas I se aísla y se purifica.

ESQUEMA DE REACCIÓN 3



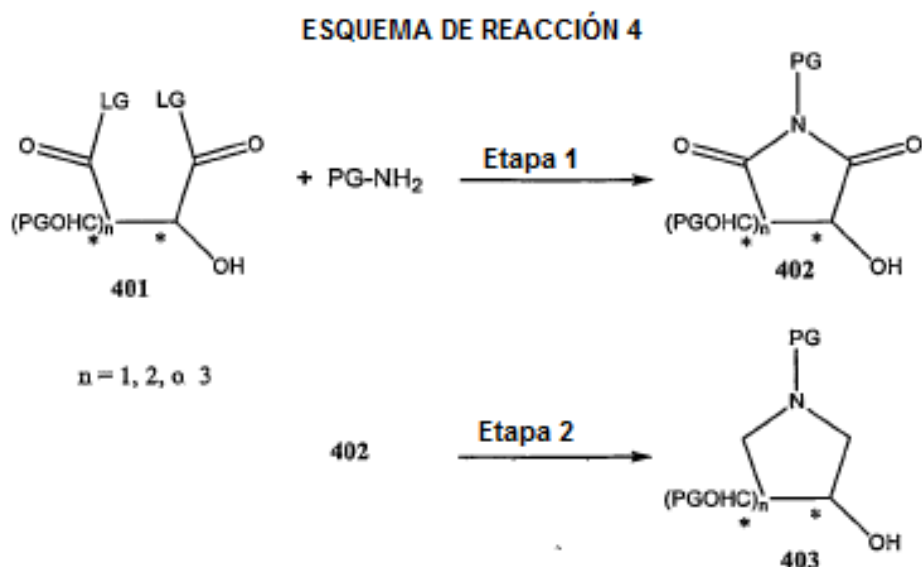
Preparación de la Fórmula 303 en relación con el Esquema de Reacción 3, Etapa 1a, un compuesto de Fórmula 301 (en la que p y q son, de forma independiente, números enteros de 0 a 2, y p+q = 1 a 4), se combina con aproximadamente un equivalente de un compuesto de la fórmula R^{1,1}-OH, en la que R^{1,1} es como se ha descrito anteriormente; una base tal como carbonato potásico en un disolvente aprótico, tal como DMF. La mezcla se calienta durante aproximadamente 1-16 h a aproximadamente 100 °C. El producto, un compuesto de Fórmula 303, se aísla y purifica.

Como alternativa, como en el Esquema 3, Etapa 1b, un compuesto de Fórmula 301 b combina con un compuesto de Fórmula R^{1,1}-OH, en la que R^{1,1} es como se ha descrito anteriormente; un azodicarboxilato tal como azodicarboxilato de dietilo o disopropil aza-dicarboxilato y una fosfina, tal como trimetilfosfina en un disolvente aprótico tal como THF. La mezcla se agitó durante 1-16 horas a temperatura ambiente. El producto, un compuestos de Fórmulas 303 se aísla y se purifica. Como alternativa, como en el Esquema 3, Etapa 1b, un compuesto de Fórmula 301 b se trata con una base, tal como hidruro sódico en un disolvente aprótico tal como DMF durante 1-16 horas de 0 °C a 110 °C. Un compuesto de la Fórmula R^{1,1}-X, en la que R^{1,1} es como se ha descrito anteriormente y X es un grupo saliente, tal como halógeno, metanosulfonato, un p-toluenosulfonato o un trifluorometanosulfonato en un disolvente aprótico tal como DMF o THF durante 1-16 horas de 0 °C a 110 °C. El producto, un compuesto de Fórmula 303, se aísla y purifica.

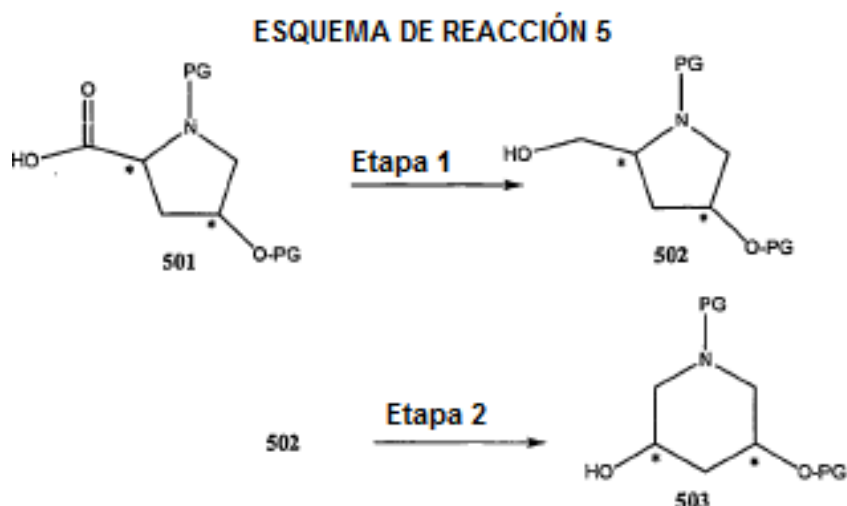
Preparación de la Fórmula 305 en relación con el Esquema de Reacción 3, Etapa 2, una bomba de hidrogenación de Parr se carga con Pd/C al 10 % en atmósfera de nitrógeno, seguido de una solución de un compuesto de Fórmula 303 en un disolvente aprótico tal como etanol. La reacción se agitó durante 24 horas en aproximadamente 70 psi de H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de celite y se concentró al vacío, para dar un compuesto de Fórmula 305, que se puede llevar a cabo hasta la Fórmula I, como se ilustra con respecto a los Esquemas de reacción 1 y 2. La reacción se agitó durante 24 horas en aproximadamente 70 psi H₂. La mezcla de reacción se filtra a través de celite y se concentra al vacío, para dar un compuesto de Fórmula 305, que se puede llevar a cabo hasta la Fórmula I como se ilustra con respecto a los Esquemas de reacción 1 y 2.

Preparación de enantiómeros específicos de Fórmula I. Como se ha tratado anteriormente, se pueden sintetizar un enantiómero específico de fórmula I mediante síntesis asimétrica usando reactivos, sustratos, catalizadores o disolventes ópticamente activos, o mediante conversión de un enantiómero en el otro mediante **transformación asimétrica**. Por ejemplo, (R)- y (S)-3-hidroxi piperidina están disponibles comercialmente en Sigma-Aldrich, como también R)- and (S)-hidroxipirrolidina; se pueden resolver [p. ej., usando ácido (6,6-dimetil-2-oxo-adamantan-1-il)-metano sulfónico, véase: Ringdahl et.al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. II, 1981, 4, 697-8] y mediante otra metodología publicada: Se pueden emplear enfoques sintéticos asimétricos adicionales, como se ilustra en los Esquemas de Reacción 4 y 5, en los que PG representa un grupo protector ortogonal (o un hidrógeno, en función de la etapa de

síntesis, como apreciarán los expertos en la técnica), LG representa un grupo saliente y n es 1, 2 o 3. Los expertos en la técnica pueden insertar y eliminar fácilmente estos grupos protectores y salientes usando metodología sintética de uso habitual.



- 5 **Preparación de la Fórmula 403** en referencia al Esquema de Reacción 4, etapas 1 y 2, un compuesto de la Fórmula 401 se combina con aproximadamente 1 equivalente de una amina protegida de Fórmula 402 (tal como bencilamina) en un disolvente tal como diclorometano o DMF. La reacción tiene lugar a -20 °C a 100 °C durante un periodo de 1 a 48 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 403, se aísla de forma convencional y después se trata con un agente reductor (tal como hidruro o borano de litio-aluminio) en un disolvente aprótico tal como THF. La reacción tiene lugar a -20 °C a 100 °C durante un periodo de 1 a 48 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 403, se aísla después de forma convencional y se puede llevar a los compuestos de Fórmula I, por ejemplo como se ha descrito anteriormente.
- 10



- 15 **Preparación de la Fórmula 502** en referencia al Esquema de Reacción 5, etapas 1, un compuesto de la Fórmula 501 se trata con un agente reductor (tal como hidruro de litio-aluminio o borohidruro de litio) en un disolvente aprótico tal como THF. La reacción tiene lugar a -20 °C a 100 °C durante un periodo de 1 a 48 horas. El producto, un compuesto de Fórmulas 502 se aísla de la forma convencional.

- 20 **Preparación de la Fórmula 503** en referencia al Esquema de Reacción 5, etapas 2 y 3, un compuesto de la Fórmula 502 se agita con un agente acilante, tal como anhídrido trifluoroacético en un disolvente tal como THF, a -78 °C a 70 °C durante de 1 a 12 horas. Tras la adición de una base, tal como trietilamina, la mezcla se agita a 20 °C hasta reflujo de 8 a 48 horas. El producto, un compuesto de Fórmula 503, se aísla de forma convencional (véase, p.

ej., la patente de EE.UU. nº 6,316,626) y se puede llevar a los compuestos de Fórmula I, por ejemplo como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos preparados mediante el procedimiento de la invención descrito anteriormente se pueden identificar mediante, por ejemplo, la presencia de una cantidad detectable de la Fórmula 101, 103, 201 o 305. Aunque es bien conocido que las sustancias farmacéuticas deben cumplir las normas de la farmacopea antes de su aprobación y/o comercialización, y que los reactivos sintéticos (como las diversas aminas o alcoholes sustituidos) y precursores no deben superar los límites prescritos por las normas de la farmacopea, los compuestos finales preparados mediante un procedimiento de la presente invención pueden tener cantidades minoritarias, pero detectables, de dichos materiales presentes, por ejemplo a niveles en el intervalo de una pureza del 95 % sin una sola impureza superior al 1 %. Estos niveles se pueden detectar mediante, por ejemplo, espectroscopia de emisión. Es importante monitorizar la pureza de los compuestos farmacéuticos para detectar la presencia de dichos materiales, cuya presencia se divulga adicionalmente como procedimiento de detección del uso de un procedimiento sintético de la invención.

Procedimientos preferidos y últimas etapas

Una mezcla racémica de isómeros de un compuesto de Fórmula I se coloca opcionalmente en una columna de cromatografía y se separa en los enantiómeros R)- y (S)-.

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

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

20 Compuestos preferidos

Realizaciones preferidas de la invención incluyen o usan los compuestos de fórmula I que tienen las combinaciones y permutaciones siguientes de grupos sustituyentes (indentados/en subgrupo, respectivamente, en orden creciente de preferencia).

Los compuestos que no están dentro de la materia sujeto de las reivindicaciones no forman parte de la presente invención y se citan como ejemplos comparativos.

En una realización, R¹ está representado por la Fórmula II en la que: X es O.

- Y y Z son C.
- R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidino-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo alcoxi C₁-C₄ o alcoxilquilo C₁-C₄ adicional.
 - R^{1.1} es 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidino-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidino-1-il-N²-ciano-amidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidino-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(N¹-azetidino-1-il-N²-ciano-amidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidin-3-ilo o 3-oxo-tetrahidropirrolidin-3-ilo.
 - R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-ilo.
 - R^{1.1} es 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, o 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo,
 - R^{1.2} es hidrógeno.
 - R^{1.3} es flúor,
 - R² es isooxazol-3-ilo, 5-metil-isooxazol-3-ilo, isooxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazinilo, fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, halógeno,

hidroxi e hidroxialquilo C₁-C₅;
 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que opcionalmente tiene un sustituyente
 seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxialquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo
 C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo,

- 5
- R² es piridin-3-ilo opcionalmente p-sustituido
 - R² es piridin-3-ilo opcionalmente p-sustituido con un miembro del grupo: acetilo, metilo, etilo, metoxi o metoximetilo.
 - R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.

10 Ilustrativos de las combinaciones y permutaciones adecuadas de sustituyentes concretos son los compuestos, sales y solvatos farmacéuticamente aceptales en los que R¹ está representado por la Fórmula II en la que X es O, Y y Z son C, R^{1,2} es hidrógeno, R¹³ es flúor, R¹¹ y R² son como se ha descrito anteriormente, tal como:

15 ○ R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxycarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo alcoxi C₁-C₄ o alcoxialquilo C₁-C₄ adicional.

20 • R^{1.1} es 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-il-N²-cianoamidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxycarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-il-N²-cianoamidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidin-3-ilo o 3-oxo-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo.

25 • R^{1.1} es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-alcoxycarbonil-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-ilo.

30 ○ R^{1.1} es 1-metoxycarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-metoxycarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, o 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo,

35 ○ R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.

• R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.

• R² es piridin-3-ilo opcionalmente p-sustituido con un miembro del grupo: acetilo, metilo, etilo, metoxi o metoximetilo.

40 ○ R² es fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxi e hidroxialquilo C₁-C₅;

○ R² es piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxialquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo.

• R² es fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, halógeno, hidroxi e hidroxialquilo C₁-C₅; o

45 piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que opcionalmente tiene un sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxialquilo C₁-C₄, alcoxycarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo.

• R² es piridin-3-ilo opcionalmente p-sustituido con un miembro del grupo: acetilo, metilo, etilo, metoxi o metoximetilo.

○ R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.

50 Por tanto, los compuestos en los que R¹ está representado por la Fórmula II en la que X es O, Y y Z son C, R¹² es hidrógeno, R¹³ es flúor, incluidos aquéllos en los que los grupos o subgrupos descritos anteriormente de

sustituyentes se toman individualmente y/o combinan juntos, como se ilustra con respecto a dichos compuestos, en los que R^{1.1} es pirrolidinilo sustituido, piperidinilo sustituido son particularmente preferidos para la práctica de la presente invención.

5 El siguiente grupo de compuestos son preferidos (individual y colectivamente) como compuestos de la presente invención y en relación con sus formulaciones, procedimientos de fabricación y uso:

- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo);
- 10 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-pirazin-2-il-urea;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(5-metoxi-pirazin-2-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoxi-pirazin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)-urea;
- 15 • Éster metílico de ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metoxi-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metoxi-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida;
- Éster metílico de ácido 3-[3-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-ureido]-5-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-ciano-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 20 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metilsulfanil-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-acetil-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-[6-(1-hidroxi-etil)-piridin-3-il]-urea (ejemplo comparativo);
- Ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida (ejemplo comparativo);
- 25 • 1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-(6-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-(6-Ciano-piridin-3-il)-3-[3-fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-urea (ejemplo comparativo);
- Ácido 3-[3-[3-(6-Ciano-piridin-3-il)-ureido]-5-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida (ejemplo comparativo);
- 30 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- Éster metílico de ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[3-[3-(6-carbamoil-piridin-3-il)-ureido]-5-fluoro-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico (ejemplo comparativo);
- 1-[3-Fluoro-5-(2-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 35 • 1-[3-Fluoro-5-(6-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- Éster metílico de ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metoximetil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido 3-[3-[3-(6-acetilamino-metil)-piridin-3-il]-ureido]-5-fluoro-fenoxi]-piperidino-1-carboxílico (ejemplo comparativo);
- 40 • Ácido 5-[3-[3-(1-dimetilcarbamoil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-ureido]-piridin-2-carboxílico amida (ejemplo comparativo);
- Ácido 3-[3-[3-[6-(acetilamino-metil)-piridin-3-il]-ureido]-5-fluoro-fenoxi]-piperidino-1-carboxílico dimetilamida (ejemplo comparativo);
- Ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metoximetil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida;
- 45 • Ácido 3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida;
- 1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metoximetil-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-[1-(morfolina-4-carbonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-Fluoro-5-[1-(4-hidroxi-piperidin-1-carbonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea (ejemplo comparativo);
- 50 • Éster etílico de ácido 1-(3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carbonil)-piperidin-4-carboxílico (ejemplo comparativo);
- Ácido 5-[3-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-ureido]-piridin-2-carboxílico amida;
- Ácido 5-[3-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-ureido]-piridin-2-carboxílico amida;
- 55 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-etil-piridin-3-il)-3-urea;
- 2-(5-[3-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-ureido]-piridin-2-il)-N-metilacetamida (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoximetil-piridin-3-il)-urea;
- 2-(5-[3-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-ureido]-piridin-2-il)-acetamida (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridacin-4-il-urea (ejemplo comparativo);
- 60 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-4,5-difluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-Fluoro-5-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea (ejemplo comparativo);
- N'-Ciano-3-[3-fluoro-5-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi]-N,N-dimetil-piperidin-1-carboxamidina;
- N'-Ciano-3-[3-fluoro-5-[3-(piridin-3-il)-ureido]-fenoxi]-N,N-dimetil-piperidin-1-carboxamidina;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(2-metil-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(2-metoxi-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo);

- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-5-fluoro-fenil]-3-(5-metil-pirazin-2-il-urea (ejemplo comparativo));
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-pirazin-2-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridacin-4-il-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoxi-pirazin-3-il-urea (ejemplo comparativo));
- 5 • 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridazin-3-il)-urea;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(piridacin-3-il)-urea (ejemplo comparativo);
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-pirimidin-5-il-urea (ejemplo comparativo); y
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea

10 o un único estereoisómero, mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El siguiente grupo de compuestos son más preferidos (individual y colectivamente) como compuestos de la presente invención y en relación con sus formulaciones, procedimientos de fabricación y uso:

- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 15 • 1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- Éster metílico de ácido 1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- (R)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metoxi-piridin-3-il)-urea
- (R)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- Éster metílico de ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- 20 • Ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida;
- (R)-1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- (R)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea
- Éster metílico de ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico dimetilamida;
- 25 • (R)-1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- Éster etílico de ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- Ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-sulfónico dimetilamida;
- Ácido (R)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-sulfónico dimetilamida;
- 30 • (R)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- (R)-1-[3-Fluoro-5-(1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- (R)-1-[3-(1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- (R)-1-[3-(1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea
- (S)-3-[3-Fluoro-5-(piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-fenoxi]-piperidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- (S)-3-[3-Fluoro-5-(2-metil-piridin-5-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- 35 • Ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-sulfónico dimetilamida;
- Ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-sulfónico dimetilamida;
- (S)-1-[3-(1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- Éster metílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- 40 • Éster etílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- (S)-1-[3-(1-etanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- Éster metílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- 45 • Éster etílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-piperidin-1-carboxílico;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonil-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;

o un único estereoisómero, mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

El siguiente grupo de compuestos son también más preferidos (individual y colectivamente) como compuestos de la presente invención y en relación con sus formulaciones, procedimientos de fabricación y uso:

- 50 • Ácido (S)-3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- Ácido (R)-3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- (S)-3-[3-Fluoro-5-(2-metil-piridin-5-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- (R)-3-[3-Fluoro-5-(2-metil-piridin-5-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- Ácido (S)-3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- 55 • (S)-3-[3-Fluoro-5-(piridin-2-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- Ácido (R)-3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- (R)-3-[3-Fluoro-5-(piridin-2-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-N,N-dimetil-N-ciano-carboxamidina;
- Éster metílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 60 • Éster metílico de ácido (R)-3-[3-Fluoro-5-(3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico;
- Éster metílico de ácido (R)-3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-carboxílico;

- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-pirrolidin-3-il-urea;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-pirrolidin-3-il-urea;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- 5 • (R)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(metano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- (R)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- (R)-1-[3-Fluoro-5-[1-(propano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- 10 • Ácido (S)-4-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-[(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- Éster metílico de ácido (S)-4-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-[(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- (R)-1-[3-(1-etanosulfonyl-[(R)-4-metoxi]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- (R)-1-[3-(1-etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 15 • (R)-1-[3-(1-etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahydro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea; y
- 1-[3-Fluoro-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahydro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea,

o un único estereoisómero, mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

20 El siguiente grupo de compuestos son particularmente preferidos (individual y colectivamente) como compuestos de la presente invención y en relación con sus formulaciones, procedimientos de fabricación y uso:

- (S)-1-[3-(1-etanosulfonyl-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea
- Éster metílico de ácido (S)-1-[3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico;
- (S)-1-[3-Fluoro-5-(1-metanosulfonyl-piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 25 • Ácido (R)-3-[3-Fluoro-5-(3-piridin-3-il-ureido)-fenoxi]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- (R)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidin-3-iloxi]-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea;
- Ácido (S)-4-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-[(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida;
- Éster metílico de ácido (S)-4-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-[(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-1-carboxílico;
- 30 • (R)-1-[3-(1-etanosulfonyl-[(S)-5-metoximetil]-pirrolidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea;
- 1-[3-Fluoro-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahydro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-iloxi)-fenil]-3-piridin-3-il-urea; y
- 1-[3-Fluoro-5-(R)-(3-oxo-(S)-tetrahydro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea,

35 o un único estereoisómero, mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

Utilidad, pruebas y administración

Utilidad

40 Los compuestos de la presente invención son selectivos y modula el sarcómero cardíaco y son útiles para unirse y/o potenciar la actividad de la miosina cardíaca, incrementando la velocidad a la cual la miosina hidroliza el ATP. Como se usa en este contexto, "modular" significa 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 también puede incrementar la fuerza contráctil en la fibra muscular cardíaca.

45 Los compuestos y formulaciones farmacéuticas de la invención son útiles para tratar la enfermedad cardíaca, incluyendo: insuficiencia cardíaca congestiva (o descompensada) aguda e insuficiencia cardíaca congestiva crónica, particularmente enfermedades asociadas con disfunción cardíaca sistólica. Utilidades terapéuticas adicionales incluyen la administración para estabilizar la función cardíaca en pacientes que están esperando un trasplante cardíaco y para ayudar al corazón detenido o ralentizado a retomar su función normal tras el uso de una bomba de derivación.

Pruebas

50 La hidrólisis de ATP es empleada por la miosina en el sarcómero para producir fuerza. Por tanto, un incremento en la hidrólisis de ATP correspondería a un incremento de la fuerza o la velocidad de la contracción muscular. En presencia de actina, la actividad ATPasa de la miosina se estimula > 100 veces. Por tanto, la hidrólisis de ATP no solo mide la actividad enzimática de la miosina sino también su interacción con el filamento de actina. Un compuesto que modula el sarcómero cardíaco se puede identificar mediante un incremento o disminución de la velocidad de la hidrólisis de ATP por la miosina, que exhibe, preferentemente, un incremento por 1,4 a concentraciones inferiores a 10 mM (más preferentemente, inferior a 1 mM). Ensayos preferidos para dicha actividad emplearán la miosina de una fuente animal, aunque también se puede usar miosina de otros organismos. También se prefieren los sistemas que simulan el papel regulador del calcio en la unión de la miosina.

Como alternativa, se puede usar una preparación de sarcómero bioquímicamente funcional para determinar la actividad ATPasa in Vitro, por ejemplo como se describe en el número de serie de EE.UU. 09/539,164, presentado el 29 de marzo de 2000. El comportamiento bioquímico funcional del sarcómero, incluida la sensibilidad al calcio de la hidrólisis de la ATPasa se puede reconstituir combinando sus componentes individuales purificados (en particular, incluidos sus componentes reguladores y la miosina). Otra preparación funcional es el ensayo de motilidad in Vitro. Se puede realizar añadiendo un compuesto de prueba a un portaobjetos unido a miosina y observando la velocidad de los filamentos de actina deslizando sobre la superficie del cristal cubierto por miosina (Kron SJ. (1991) *Methods Enzymol.* 196: 399-4.16).

La velocidad in Vitro de la hidrólisis de ATP se correlaciona con la actividad de potenciación de la miosina, que se puede determinar monitorizando la producción de ADP o fosfato, por ejemplo como se describe en el nº de serie 09/314,464, presentado el 18 de mayo de 1999. La producción de ADP también se puede monitorizar acoplado la producción de ADP a la oxidación de NADH (usando las enzimas piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa) y monitorizando el nivel de NADH mediante la absorbancia o la fluorescencia (Greengard, P., *Nature* 178 (Part 4534): 632-634 (1956); *Mol Pharmacol* 1970 Jan;6(1):31-40). La producción de fosfato se puede monitorizar usando la purina nucleósido fosforilasa para acoplar la producción de fosfato a la escisión de un análogo de purina, que tiene como resultado un cambio en la absorbancia (*Proc Natl Acad Sci U S A* 1992 Jun 1;89(11):4884-7) o la fluorescencia (*Biochem J* 1990 Mar 1;266(2):611-4). Aunque se puede usar una única medición, se prefiere tomar varias mediciones de la misma muestra a diferentes tiempos con el fin de determinar la velocidad absoluta de la actividad de la proteína, dichas mediciones tienen mayor especificidad, en particular en presencia de compuestos de prueba que tienen propiedades de absorbancia o fluorescencia similares a los de la lectura enzimática.

Los compuestos de prueba se pueden analizar de un modo altamente paralelo usando placas de multipocillos colocando los compuestos individualmente en los pocillos o analizándolos en mezclas. Los componentes del ensayo, incluido el complejo de proteína diana, enzimas de acoplamiento y sustratos y el ATP pueden añadir a los pocillos y se puede medir la absorbancia o la fluorescencia de cada pocillo de la placa con un lector de placas.

Un procedimiento preferido usa un formato de placa de 384 pocillos y un volumen de reacción de 25 µl. Se usa un sistema enzimático acoplado de piruvato quinasa/lactato deshidrogenasa (Huang TG and Hackney DD. (1994) *J Biol Chem* 269(23):16493-16501) para medir la velocidad de la hidrólisis de ATP en cada pocillo. Como apreciarán los expertos en la técnica, los componentes de ensayo se añaden en tampones y reactivos. Dado que los procedimientos indicados en el presente documento permiten mediciones cinéticas, los periodos de incubación se optimizan para dar señales de detección adecuadas sobre el fondo. El ensayo se realiza en tiempo real dada la cinética de la hidrólisis del ATP, que aumenta la proporción señal-ruido del ensayo.

La modulación de la fuerza contráctil de la fibra muscular cardíaca se puede medir usando fibras cardíacas permeabilizadas con detergente (también denominadas fibras cardíacas adelgazadas), como describen, por ejemplo, Haikala H, et al (1995) *J Cardiovasc Pharmacol* 25(5):794-801. Las fibras cardíacas adelgazadas conservan su organización sarcomérica intrínseca pero no conservan los aspectos de ciclo del calcio celular, este modelo ofrece dos ventajas: primero, la membrana celular no es una barrera para la penetración del compuesto y, segunda, se controla la concentración de calcio. Por tanto, cualquier incremento de la fuerza contráctil es una medida directa del efecto del compuesto de prueba sobre las proteínas sarcoméricas. Las mediciones de tensión se hacen montando un extremo de la fibra muscular en un poste estacionario y el otro extremo a un transductor que pueden medir la fuerza. Después de estirar las fibras para eliminar los residuos, el transductor de fuerza registra el incremento de tensión a medida que la fibra comienza a contraerse. Esta medición se denomina tensión isométrica, ya que la fibra no puede acortarse. La activación de la fibra muscular permeabilizada se consigue colocándola en una solución de calcio tamponada, seguida de la adición del compuesto de prueba o control. Cuando se analiza de este modo, los compuestos de la invención produjeron un incremento de la fuerza a concentraciones de calcio asociadas con la actividad contráctil fisiológica, pero poco aumento de la fuerza en el tampón de relajación a concentraciones de calcio bajas o en ausencia de calcio (punto de datos EGTA).

La selectividad por el sarcómero cardíaco y la miosina cardíaca se puede determinar sustituyendo los componentes no cardíacos del sarcómero y la miosina es uno o más de los ensayos descritos anteriormente y comparando los resultados obtenidos contra los obtenidos usando los equivalentes cardíacos.

La capacidad de un compuesto para aumentar la tasa de ATPasa observada en un ensayo de sarcómero reconstituido in Vitro podría ser el resultado del incremento de la tasa de recambio de la S1-miosina o, como alternativa, el incremento de la sensibilidad de un filamento de actina decorada a la activación con Ca⁺⁺. Para distinguir entre estos dos posibles modos de acción, el efecto del compuesto sobre la actividad ATPasa de S1 con filamentos de actina decorada se mide al principio. Si se produce un incremento de la actividad, el efecto del compuesto sobre el aparato regulador de la respuesta con Ca se podría anular. Se puede usar un segundo ensayo más sensible para identificar los compuestos cuyos efectos de activación sobre la S1-miosina se potencian en presencia de una actina decorada (en comparación con los filamentos de actina pura). En este segundo ensayo se comparan las actividades de la S1 cardíaca y la S1 esquelética sobre los filamentos de actina regulados cardíacos y esqueléticos (en las 4 permutaciones). Un compuesto que muestra su efecto sobre los sistemas de actina S1 cardíaca/cardíaca y actina S1-cardíaca/esquelética, pero no sobre los sistemas actina S1-esquelética/esquelética ni actina S1-esquelética/cardíaca se puede clasificar con fiabilidad como activador de S1 cardíaca.

La evaluación inicial de la actividad in vivo se puede determinar en modelos celulares de contractilidad de miocitos, como 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 de miocitos es que se pueden aislar los sistemas de componentes que dan lugar a cambios en la contractilidad y se pueden determinar el o los sitios principales de acción. Los compuestos con actividad celular (p. ej., selección de compuestos que tienen el perfil siguiente: > 120% incremento del acortamiento fraccional sobre el basal a 2 μ M, cambios limitados en la logitud diastólica (< 5% cambio) y ausencia de disminución significativa de las velocidades de contracción o relajación) se pueden evaluar en modelos de órganos completos, como el modelo del corazón aislado (Langendorff) de la función cardíaca, in vivo usando ecocardiografía o medidas hemodinámicas invasivas y modelos animales de insuficiencia cardíaca, tal como modelo de oclusión de las arterias coronarias izquierdas de rata. En última instancia, la actividad para tratar la enfermedad cardíaca se demuestra en ensayos clínicos con seres humanos, enmascarados y controlados con placebo.

Administración

Los compuestos de Fórmula I se administran a una dosis terapéuticamente eficaz, por ejemplo a una dosis suficiente para proporcionar tratamiento para los estados de enfermedad previamente descritos. Aunque los niveles de dosificación para seres humanos todavía se tienen que optimizar para los compuestos de la invención, en general, una dosis diaria es de aproximadamente 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal, y más preferentemente de aproximadamente 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Por tanto, la administración a una persona de 70 kg, el intervalo de dosis sería de aproximadamente 3,5 a 7000 mg al día, preferentemente de aproximadamente 7,0 a 700,0 mg al día y más preferentemente de aproximadamente 10,0 a 100,0 mg al día. La cantidad de compuesto activo administrada dependerá, por supuesto, del sujeto y del estado de enfermedad que se esté tratando, la gravedad de la afección, el modo y el programa de administración y el juicio del médico que prescribe el medicamento; por ejemplo, un intervalo de dosis probable para administración oral sería de aproximadamente 70 a 700 mg al día, mientras que para administración intravenosa un intervalo de dosis probable sería de aproximadamente 700 a 7000 mg al día, seleccionándose los agentes activos según semividas en plasma más largas o más cortas, respectivamente.

La administración de los compuestos de la invención o las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos puede efectuarse mediante los modos de administración aceptados para agentes que sirven utilidades similares, incluidos, entre otros, oral, subcutáneo, intravenoso, intranasal, tópico, transdérmico, intraperitoneal, intramuscular, intrapulmonar, vaginal, rectal o intraocular. La administración oral y parenteral son frecuentes en el tratamiento de las indicaciones que son objeto de la presente invención.

Las composiciones farmacéuticamente aceptables incluyen formas de dosificación sólida, semisólida, líquida y en aerosol, tales como, por ejemplo, comprimidos, cápsulas, polvos, líquidos, suspensiones, supositorios o aerosoles. Los compuestos también se pueden administrar en formas de dosificación sostenida o controlada, incluyendo inyecciones depot, bombas osmóticas, píldoras y parches transdérmicos (incluido el electrotransporte), para una administración prolongada y/o controlada, pulsada a una velocidad predeterminada. Preferentemente, las composiciones se proporcionan en formas de dosificación adecuadas para administración única de una dosis precisa.

Los compuestos se pueden administrar solos o, más normalmente, en combinación con un excipiente o vehículo farmacéutico convencional (p. ej., manitol, lactosa, almidón, estearato de magnesio, sacarina sódica, talco, celulosa, croscarmelosa sódica, glucosa, gelatina, sacarosa y carbonato de magnesio). Si se desea, la composición farmacéutica pueden también contener cantidades minoritarias de sustancias auxiliares no tóxicas, tales como agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamiento del Ph (p. ej., acetato sódico, citrato sódico, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitán, acetato de trietanolamina y oleato de trietanolamina). En general, en función del modo previsto de administración, la formulación farmacéutica contendrá aproximadamente 0,005% a 95%, preferentemente de aproximadamente 0,5% a 50% en peso de un compuesto de la invención. Los procedimientos reales de preparar estas formas de dosificación son bien conocidos, o serán evidentes, por los expertos en esta técnica, véase, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pensilvania).

Además, los compuestos de la invención se pueden coadministrar con, y las composiciones farmacéuticas pueden incluir, otros agentes medicamentosos, agentes farmacéuticos y adyuvantes. Agentes activos adicionales adecuados incluyen por ejemplo: Terapias que retrasan la progresión de la insuficiencia cardíaca mediante regulación por disminución de la estimulación neurohormonal del corazón e intentan prevenir el remodelado cardíaco (p. e., inhibidores de la ECA o β -bloquantes), terapias que mejoran la función cardíaca estimulando la contractilidad cardíaca (p. ej., agentes inotrópicos positivos, tales como el agonista β -adrenérgico dobutamina o el inhibidor de la fosfodiesterasa milrinona) y terapias que reducen la precarga cardíaca (p. ej., diuréticos, tales como furosemida).

En una realización preferida, las composiciones tomarán la forma de una píldora o comprimido y, por tanto, la composición contendrá, junto con el ingrediente activo, un diluyente tal como lactosa, sacarosa o fosfato dicálcico; un lubricante tal como estearato de magnesio; y un aglutinante tal como almidón, goma arábiga, polivinilpirrolidona, gelatina, celulosa o derivados de celulosa. En otra forma de dosificación sólida, un polvo, gránulos, solución o suspensión (p. ej., en carbonato de propileno, aceites vegetales o triglicéridos) se encapsula en una cápsula de

gelatina.

Las composiciones líquidas farmacéuticamente administrables pueden prepararse, por ejemplo, mediante disolución, dispersión etc. de un compuesto activo como se ha definido anteriormente y adyuvantes farmacéuticos opcionales en un vehículo (p. ej., agua, solución salina, dextrosa acuosa, glicerol, glicoles o etanol) para formar una solución o suspensión. Se pueden preparar inyectables en formas convencionales, bien como soluciones líquidas o suspensiones, como emulsiones, o en formas sólidas adecuadas para disolución o suspensión en líquido antes de la inyección. El porcentaje de compuesto activo contenido en dichas composiciones parenterales depende considerablemente de la naturaleza específica del mismo, así como la actividad del compuesto y las necesidades del sujeto. No obstante, se pueden emplear porcentajes de ingrediente activo de 0,01 % a 10 % en solución y serán mayores si la composición es un sólido que después se diluirá en los porcentajes anteriores. Preferentemente, la composición comprenderá 0,2-2 % del agente activo en solución.

La formulación del compuesto activo o la sal también se puede administrar en el tracto respiratorio como un aerosol o solución 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 formulación tienen diámetros inferiores a 50 micrómetros, **preferentemente inferiores a 10 micrómetros.**

Uso en detección selectiva

En general, para emplear los compuestos de la invención en un método de detección selectiva para la unión a miosina, la miosina se une a un soporte y un compuesto de la invención se añade al ensayo. Como alternativa, el compuesto de la invención se puede unir al soporte y añadir la miosina. Las clases de compuestos entre los cuales se pueden buscar agentes de unión nuevos incluyen anticuerpos específicos, agentes de unión no naturales identificados en detecciones selectivas en bibliotecas químicas y análogos peptídicos. De interés concreto son los ensayos de detecciones selectiva para agentes candidatos que tienen una toxicidad baja para las células humanas. Una amplia variedad de ensayos se puede usar para este fin, incluidos los ensayos in Vitro de unión proteína-proteína marcadas, ensayos de desplazamiento de la movilidad electroforética, inmunoensayos para la unión a proteínas y ensayos funcionales (ensayos de fosforilación). Véanse, por ejemplo, la patente de EE.UU. N° 6.495.337.

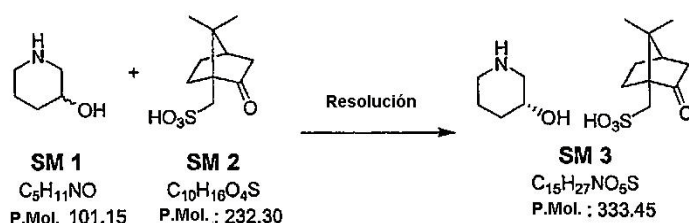
Ejemplos

Los ejemplos siguientes sirven para describir más completamente el modo de usar la invención descrita anteriormente, así como para exponer los mejores modos contemplados para llevar a cabo varios aspectos de la invención.

Ejemplo 1

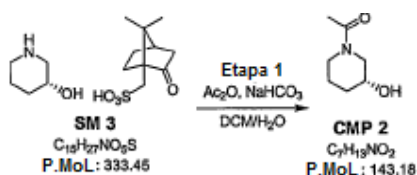
(R)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il)-urea

1A. Preparación de SM 3



(Las cantidades indicadas más adelante son las cantidades totales usadas; por tanto, el % de la cantidad total se añadió a cada matraz de 50 ml). Cuatro extractores RBF de 3 bocas y 50 l equipados con un agitador mecánico en nitrógeno se cargaron con 10,76 kg (46,14 moles) de ácido (1S)-(+)-alcanfor-10-sulfónico (**SM2**), 23,3 L (2,5 vol) de etanol (absoluto) y 9,34 kg (92,27 mol) de 3-hidroxipiperidina (SM1). La solución se llevó a turbidez con la adición de 142 l de MTBE. La solución se agitó durante la noche y los sólidos se filtraron y aclararon con 8 l (1: 1) MTBE: EtOH, 8 l (2: 1) MTBE: EtOH y 8 l de NTBE para dar 10,68 kg de sólido blanco (rendimiento del 35 %, 75,8 % ee, estas cifras son una media de los dos lotes). Estos sólidos se cargaron en un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con un agitador mecánico, un termómetro y un condensador de reflujo. Los matraces se cargaron con 10,7 l (1 vol) de metanol (absoluto) y la solución se calentó hasta 55 °C. El calor se apagó y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente durante la noche. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 1,5 l (2x) (1: 1 (MTBE: EtOH), y 3 l (2x) de MTBE, para dar 6,95 kg de **SM 3** en forma de un sólido blanco con un rendimiento del 22,6% (rendimiento teórico =30,79 kg, pureza=97,2% ee).

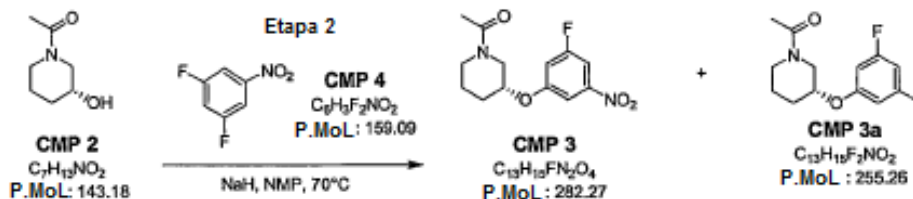
1B. Preparación de CMP2



(Las cantidades indicadas más adelante son las cantidades totales usadas; por tanto, a cada matraz se añadió una cantidad proporcional: ½ a los extractores de 50 l y ¼ a cada extractor de 22 l.)

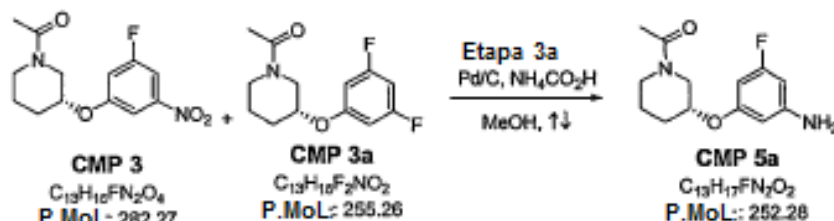
Un extractor de 50 l y dos de 22 l equipados con agitadores mecánicos, tapones y burbujeadores de nitrógeno se purgaron con nitrógeno durante al menos diez minutos. Los extractores se cargaron con 3,21 kg (38,21 mol) de bicarbonato sódico y 27,9 l (4 vol) de agua. 6,95 kg (20,84 mol) de **SM 3** se cargaron en los extractores, seguido de la adición de 27,9 L (4 vol) de diclorometano. Las soluciones se agitaron durante 30 min, después se añadió, en porciones, 2,36 l (25,0 mol) de anhídrido acético durante 2 horas para garantizar la salida del gas. La reacción se dejó agitar durante la noche y se estimó completa mediante análisis TLC de las capas acuosa y orgánica (100% de metanol/ninhidrina) La reacción se concentró y se usaron 28 l de tolueno para ayudar a la eliminación del agua. Una vez que el sólido se hubo secado, se dividió entre dos matraces de fondo redondo de 20 l (5,8 kg/matraz). 24 l (1:1) de MTBE: DCM, se añadieron 8 kg (1,2 eq. masa) de sulfato sódico y 4 kg (47,61 mol) de bicarbonato sódico y la solución se agitó durante la noche (sin vacío). Los sólidos se filtraron y se lavaron con 24 L (12 l por matraz) de diclorometano. Los filtrados se dividieron en cantidades de 4 l por 20 l y se diluyeron con 1690 l (8 l por carboy) de MTBE. Las soluciones saturadas durante 12 horas y los sólidos precipitados se filtraron y concentraron para dar 2,92 kg de **CMP2** con un rendimiento del 98 % como un aceite amarillo (rendimiento teórico= 2,98 kg, pureza= 95,2 % y 97,4 % ee).

1C. Preparación de CMP 3 y CMP 3A



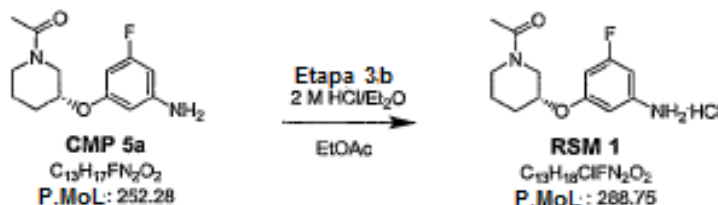
(Las cantidades indicadas más adelante son las cantidades totales usadas; por tanto, el % de la cantidad total se añadió a cada matraz de 22 l). Dos RBF de 3 bocas de 22 l equipados con baños de refrigeración, agitadores mecánicos, termopocillos, adaptadores y, separadores de caucho y burbujeadores de nitrógeno se purgaron con nitrógeno durante al menos diez minutos. Los matraces se cargaron con 0,884 kg (22,1 mol) de hidruro sódico (0,442 kg por pieza) y 4,86 l (2 vol) de NMP (2,43 l por pieza). Los matraces se enfriaron hasta 0±5 °C en un baño de hielo/salmuera. Una solución de 2,43 kg (17 mol) de **CMP 2** (1,22 kg una pieza) y 0,058 kg (0,85 mol) de imidazol (0,029 kg una pieza) en 4,86 l (1 vol) de NMP (2,43 l una pieza) se añadió al matraz, gota a gota, en 1,5 horas, manteniendo una temperatura interna por debajo de 5±5 C. La solución se agitó durante 2 horas, después se canuló en dos RBF de 3 bocas y 22 l equipado con baños de refrigeración, agitadores mecánicos, termopocillos, adaptadores y, separadores de caucho y burbujeadores de nitrógeno que se purgaron con nitrógeno durante al menos diez minutos y se cargó con una solución de 2,70 kg (16,97 mol), 3,5-difluoronitrobenzene (1,35 l una pieza) en 2,43 l (1 vol) de NMP (1,22 l una pieza) que se enfrió hasta 0±5 °C en un baño de hielo/salmuera. La canulación duró 2 horas, manteniendo una temperatura interna por debajo de 10±5 °C. La solución se calentó hasta 70±5 °C durante 11 horas y se consideró completada mediante TLC (1:1 hexanos:acetona/tinción PMA) y CG (fijada a IPC). La solución se enfrió y vertió en cuatro extractores de 50 l con 54 l de MTBE y 54 l de agua. Se separaron las capas y la capa acuosa se reextrajo con 54 l de MTBE. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 54 l (3x) de agua y 54 l de salmuera, después. Las capas orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, para dar 4,54 kg de una mezcla de **CMP 3 y CMP 3** con un rendimiento del 95 % (rendimiento teórico= 4,79 kg; pureza= 83.2% **CMP 3** y,9.2% de **CMP 3a** y 98,0% de ee).

1D. Preparación de CMP 5a



(Las cantidades indicadas más adelante son las cantidades totales usadas; por tanto, 1/3 de la cantidad total se añadió a cada matraz de 22 l). Tres RBF de 3 bocas de 22 l equipados con barras de calentamiento, agitadores mecánicos, termopocillos, condensadores y burbujeadores de nitrógeno se purgaron con nitrógeno durante al menos diez minutos. Los matraces se cargaron con 0,454 kg (10 % en peso) de Pd/C, y 13,62 l (3 vol) de metanol. Después, se cargó en los matraces una solución de 4,45 kg (~16,1 mol) de una mezcla de **CMP 3** y **CMP 3a** en 4,54 l (1 vol) de metanol y a los matraces se añadieron 4,54 l adicionales (1 vol) de metanol. Las soluciones se calentaron hasta un reflujo suave y, después, gota a gota durante 10 horas se añadió una solución de 5,07 kg (80,4 mol) de formiato amónico en 3,63 ml de agua. Las reacciones se consideraron completas mediante TLC (1:1 hexanos:acetona/tinción PMA) y HPLC (fijada a IPC), y se filtraron a través de celite y se concentraron. El concentrado se transfirió a dos extractores de 50 l y se repartió entre 47,1 l de MTBE y 17,7 l de HCl 3N. Las capas se separaron y las fases orgánicas se extrajeron con 6 l (2x) de HCl 3N. Las capas acuosas se neutralizaron con 3,54 kg de NaOH a un pH -7, después se añadieron 9,6 l de bicarbonato sódico saturado. Las capas acuosas se extrajeron después con 6 l (3c) de DCM. Las fases orgánicas se lavaron con 18 l de salmuera, se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron para dar 3,06 kg de CMP 5a con un rendimiento del 75% como un aceite marrón espeso (rendimiento teórico= 4,068 kg, pureza= 90,7 % y 95,4% ee).

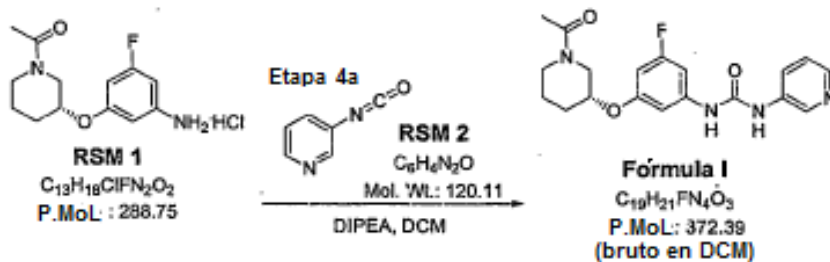
1E. Preparación de RSM 1



(Esta etapa se realizó en 5 lotes usando el siguiente procedimiento representativo)

Un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con un baño de refrigeración, un embudo para adición, un agitador mecánico, un termopar y burbujeador de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante al menos diez minutos. El matraz se cargó con 0,612 kg (2,43 mol) de CMP 5a y 12,2 l (20 vol) de acetato de etilo. La solución se enfrió hasta 0 ± 5 °C en un baño de hielo/salmuera y, gota a gota se añadieron 1,46 l (2,92 mol) de HCl 2M en éter durante 20 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 10 °C. La solución se agitó durante 2 horas a 0 ± 5 °C y el sólido se filtró en atmósfera de nitrógeno y se aclaró con 6,0 l (10 vol) de acetato de etilo. El sólido se secó a 50 ± 5 °C al vacío durante 2 días, para dar 693 g de **RSM 1** en un rendimiento del 99% como un sólido blancuzco (rendimiento teórico= 0,700 kg, pureza=94,2% y 97;6% ee).

1F. Preparación de la Fórmula I

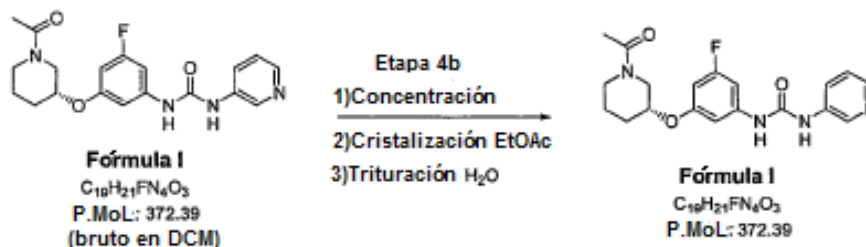


(Esta etapa se realizó en 3 lotes usando el siguiente procedimiento representativo)

Un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con un baño de refrigeración, un agitador mecánico, un termopar y burbujeador de nitrógeno se purgó con nitrógeno durante al menos diez minutos. El matraz se cargó con 1,441 kg (4,990 mol) de **RSM 1** y 14,4 l (10 vol) de diclorometano. La solución se agitó y se cargó 0,710 kg (5,489 mol) **DIPEA**. La solución se enfrió hasta 10±5 °C en un baño de hielo/salmuera. La reacción se cargó con 0,659 kg (5,489 mol) **RSM 2**. y la solución se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante tres horas. La reacción se monitorizó con TLC (1:9 metanol:acetato de etilo/tinción PMA) y HPLC (fijada a IPC). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 5 horas más y se añadieron otros 0,009 kg (0,075 mol) de **RSM 2**. a solución se agitó durante 15 horas más y la reacción se consideró completa. La solución se vertió en un extractor de 50 l que contiene 14,4 l (10 vol) de bicarbonato sódico saturado y el matraz se aclaró con 1.44 l (1 vol) adicionales de diclorometano. Las capas se separaron y la fase orgánica se lavó con 14,4 l (2 x 10 ml) de agua. La capa orgánica se secó con 1,69 kg de sulfato sódico durante al menos 20 minutos antes de pasar a la etapa siguiente.

1G. Purificación de la Fórmula I

15



(Esta etapa se realizó en 2 lotes usando el siguiente procedimiento representativo)

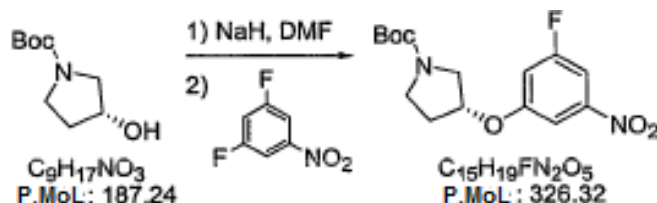
El producto bruto del Ejemplo 1 F en DCM se concentró a 35±5 C a presión reducida hasta que cesó la condensación, después durante una hora más a 45±5 C. Los contenidos se transfirieron a un RBF de 3 bocas y 22 l equipado con una barra de calentamiento, un condensador, un termopar y burbujeador de nitrógeno que se había purgado con nitrógeno durante al menos diez minutos. El matraz rotovap se aclaró con 14,5 l de acetato de etilo y el aclarado se vertió en el RBF de 3 bocas y 22 l. La solución se calentó hasta 55±5 °C, después se enfrió hasta la temperatura ambiente durante diez minutos. Después, la suspensión se calentó hasta 60±5 °C durante 1 hora. El calentador se apagó y la solución se se enfrió gradualmente hasta la temperatura ambiente. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 8,7 l de acetato de etilo. Los cristales se secaron a 45±5 °C durante 13,5 horas. Después, los cristales se transfirieron a un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con una barra de calentamiento, un condensador, un agitador mecánico, un termopar y burbujeador de nitrógeno que se había purgado con nitrógeno durante al menos diez minutos. Después, el matraz se cargó con 14,5 l de agua y la suspensión se calentó hasta 50±5 °C durante 34 horas. El sólido filtró y se secó al vacío a 45±5 °C para dar 2,46 kg de un sólido blancuzco. Después, los cristales se transfirieron a un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con una barra de calentamiento, un condensador, un agitador mecánico, un termopar y burbujeador de nitrógeno que se había purgado con nitrógeno durante al menos diez minutos. Después, el matraz se cargó con 11,6 l de agua y la solución se calentó hasta 50±5 °C durante 5 horas. El calentador se apagó y la solución se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La solución se calentó hasta 50±5 °C durante un segundo ciclo de 20 horas. Los sólidos se filtraron y se lavaron con 14,5 l de agua. Después, se cargaron en un RBF de 3 bocas de 22 l equipado con una barra de calentamiento, un condensador, un agitador mecánico, un termopar y burbujeador de nitrógeno que se había purgado con nitrógeno durante al menos diez minutos y se añadieron 12,5 l de agua. La solución se calentó hasta 50±5 °C durante 5,5 horas. Los cristales se filtraron y se aclararon con 14,5 l de agua y se secaron al vacío a 50±5 °C para dar 2,38 kg de un sólido blancuzco.

El sólido se suspendió en 8 l de agua y se concentró en el rotovap con una temperatura del balo de 50±5 C. Se añadieron 16 l de agua en porciones a los matraces y los sólidos se filtraron y se aclararon con 15,5 l de agua. Los cristales se secaron al vacío a 50±5 °C para dar 2,28 kg del compuesto del título purificado, (R)-1-[3-(1-acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil]-3-piridin-3-il-urea, en un rendimiento del 61% como un sólido blancuzco (pf = 145 °C, rendimiento teórico=3,74 kg, pureza=98,7% y 99,2% ee).

Ejemplo 2

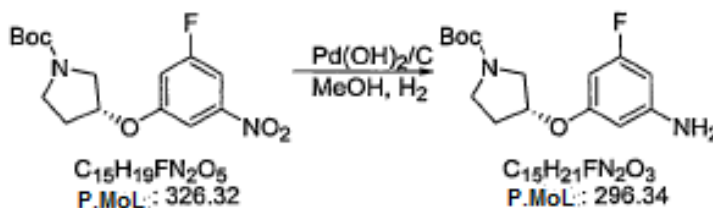
Ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-sulfónico dimetilamida;

2A. (R)-terc-butil-3-(3-fluoro-5-nitrofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato



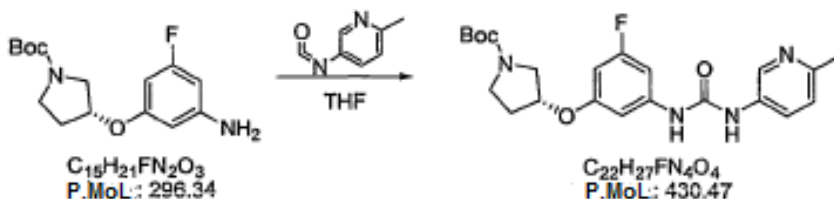
- 10 Un matraz de fondo redondo se cargó con DMF (300 ml) y NaH (12,8 g, 320 mmol, 1,2 eq) y se agitaron en un baño de hielo. Gradualmente se añadió al matraz una solución de N-terc-butil-(R)-3-hidroxipirrolidina (50 g, 267 mmol, 1 eq) en DMF (100 ml) y se agitó durante aproximadamente 30 minutos. A una solución de difluoronitrobenzono (51 g, 320 mmol, 1,2 eq) y se añadió, gota a gota, DMF (50 ml) durante aproximadamente 30 minutos). La solución resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante aproximadamente 4 horas. A la mezcla
- 15 de reacción se añadió agua. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo. La capa orgánica se lavó con agua, bicarbonato sódico saturado y soluciones de salmuera. Las fases orgánicas se secaron sobre sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice usando diclorometano y 5 % de metanol en diclorometano como elución, para dar 39 g de (R)-terc-butil-3-(3-nitro-5- fluorofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato como un aceite naranja/Amarillo.

20 2B. (R)-terc-butil-3-(3-amino-5-fluorofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato



- Una mezcla de 45 g de (R)-terc-butil-3-(3-amino-5-fluorofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato y 4,5 g de de hidróxido de paladio (10 % en peso) en 200 ml de MeOH en atmósfera de H₂ (55 psi) agitado durante 16 horas. La mezcla heterogénea se filtró a través de una lámina de tierra diatomeas y se aclaró con metanol, diclorometano y después
- 25 se concentró hasta un aceite rojo-marrón viscoso de (R)-terc-butil-3-(3-amino-5- fluorofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato (rendimiento del 89 %).

2C. Éster terc-butílico de ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico



- Un matraz de fondo redondo se cargó con trifosgeno (3 g, 10 mmol, 1 eq) y THF (33 ml) y se enfrió hasta 0° C. Gota a gota se añadió una solución de 5-amino-2-metilpiridina (3,3 g, 10 mmol, 3 eq), diisopropiletilamina (10,3 ml, 60

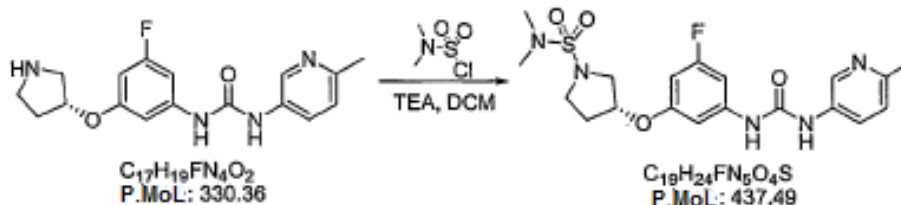
mmol, 6 eq) y THF (33ml) a la solución de trifosgeno. La mezcla se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 30 minutos. Gota a gota se añadió una solución de (R)-terc-butil-3-(3-amino-5-fluorofenoxi)-pirrolidin-1-carboxilato (3,0 g, 10 mmol, 1 eq) en THF (33 ml). La mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla de reacción se inactivó con bicarbonato sódico saturado y se extrajo el THF al vacío. La mezcla se extrajo con diclorometano. La solución de diclorometano se lavó con bicarbonato sódico saturado y salmuera. Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó en cromatografía en columna en sílice con 500 ml de acetato de etilo, 500 ml de 2,5% de metanol en acetato de etilo, 500 ml de 5% de metanol en acetato de etilo, 500 ml de 7.5% de metanol en acetato de etilo y 10% de metanol en acetato de etilo como gradiente de elución para dar 3,4 g de éster terc-butílico de ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico en forma de un sólido amarillo claro.

2D. 1-[3-Fluoro-5-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-yl)-urea



A 6,5 g de éster terc-butílico de ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico se añadió 20 ml de una mezcla 1:1 de ácido trifluoroacético y diclorometano a temperatura ambiente y la mezcla de reacción resultante se agitó durante 2 horas. La mezcla de reacción se concentró. Al residuo se añadieron 5 ml de solución de salmuera saturada y se añadió NaOH 1 N hasta observar un pH de 10. La mezcla se extrajo con acetato de etilo. Las capas orgánicas se secaron con sulfato sódico, se filtraron y se concentraron, para dar 1-[3-fluoro-5-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-yl)-urea, un compuesto de Fórmula I, como un aceite que se usó directamente en la siguiente reacción,

2E. Ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-sulfónico dimetilamida:

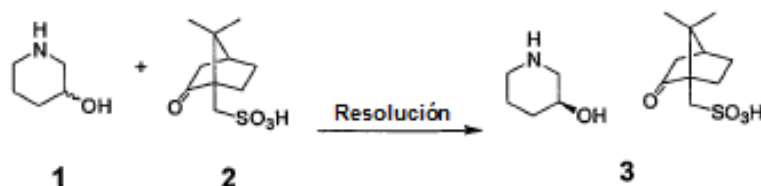


Un matraz de fondo redondo se cargó con la 1-[3-fluoro-5-(pirrolidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea (3 g, 9,1 mmol, 1 eq), trietilamina (3,6 mL, 27 mmol, 3 eq), cloruro de dimetilsulfamoilo (1,2 g, 11 mmol, 1,2 eq) y diclorometano (20 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 hora. A la reacción se añadió una solución de bicarbonato sódico saturado. La mezcla resultante se extrajo con acetato de etilo. Los orgánicos se lavaron con salmuera y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en sílice usando 10 % de metanol en acetato de etilo como eluato para dar 2,8 del compuesto del título ácido 3-{3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-pirrolidin-1-sulfónico dimetilamida como un sólido blancuzco. EM (M+1) 438.

Ejemplo 3

(S)-1-(3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-fenil)-3-piridin-3-il-urea y éster metílico de ácido (S)-3-(3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-1-carboxílico

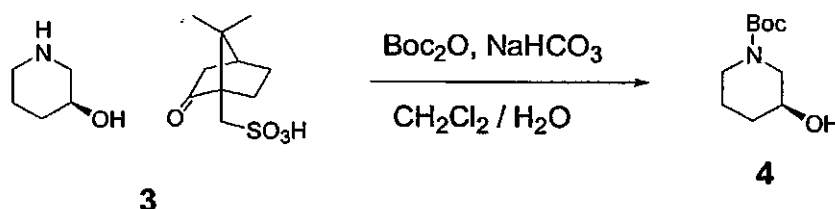
3A. Preparación de 3



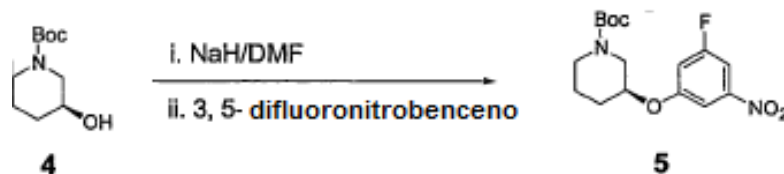
- 5 Seis matraces Erlenmeyer de 4 l se cargaron con ácido (1R)-(-)-alcanfor-10-sulfónico (215,2 g), etanol absoluto (480 ml) y 3-hidroxipiperidina (186,8 g). Las soluciones se llevaron a turbidez con la adición de éter metílico de terc-butilo (MTBE, 4,84 l). La solución se agitó durante 48 horas y los sólidos se combinaron, se filtraron y se aclararon con (1:1) MTBE:EtOH (960mL), (2:1) MTBE:EtOH (960 ml), MTBE (960 ml), para dar un sólido blanco (1,27 kg, rendimiento 35 %, 90,8% ee). Los sólidos obtenidos se cargaron en un matraz Erlenmeyer de 4 l con 1,27 l de etanol absoluto. La mezcla se agitó y se calentó hasta 60 °C durante 1 hora hasta que los sólidos se disolvieron por completo. El calentador se apagó y la solución se enfrió hasta la temperatura ambiente y se agitó durante la noche. Los sólidos se filtraron y se aclararon con 1:1) MTBE:EtOH (2 X 180mL), MTBE (2 X 360mL) para dar los 850 g del producto deseado en forma de un sólido blanco (rendimiento 23%, e.e. 99,2%).

3B. Preparación de éster *terc*-butílico de ácido 3-hidroxi-piperidin-1-carboxílico

15



- 20 A una mezcla de bicarbonato sódico (403,3 g, 4,8 mol) y agua (1.6L) se añadió la sal de (S)-3-hidroxipiperidina (1R)-(-)-alcanfor-10-sulfónico (3, 400,14g, 1,2 mol) y diclorometano (1.6L). La mezcla se agitó durante 30 minutos y se enfrió en un baño de hielo. A la mezcla se añadió bicarbonato de di-*terc*-butilo (288,1g, 1,32 mmol) en porciones en 30 minutos. La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se diluyó con diclorometano (4,8 l) y H²O (4,8L) y se separó en un embudo de separación, La capa orgánica se lavó con salmuera (2 l), se secó (Na₂SO₄) y se concentró para dar el producto deseado (**4**) en un rendimiento cuantitativo (241,5g).

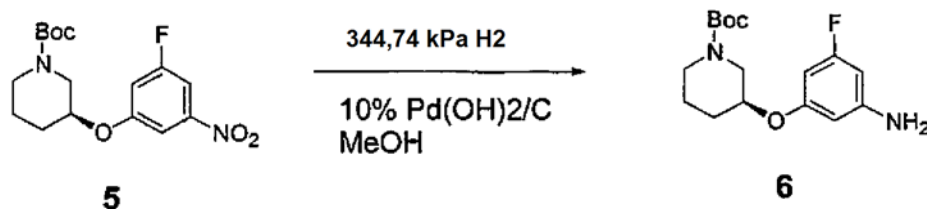
3C. preparación de éster *terc*-butílico de ácido 3-(3--fluoro-5-nitro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

25

- 30 Un matraz de fondo de 3 bocas y 3 l redondo se cargó con hidruro sódico (60% en aceite, 54,24g, 1,356 mol) y DMF (1 l). El matraz se enfrió en un baño de hielo, gota a gota se añadió una solución de alcohol (**4**, 210g, 1.043 mol) in DMF (500 ml) en 30 minutos, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La solución se agitó durante 1 hora, después se añadió mediante una cánula en un matraz de fondo redondo de 3 bocas y 5 l cargado con una solución de 3,5-difluoronitrobenzene (169,25 g, 1,064 mol) que se enfrió en un baño de hielo/salmuera. La adición duró 1 hora, manteniendo la temperatura interna por debajo de 5 °C. La mezcla de la reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas y se diluyó con 6 l de acetato de etilo. La capa orgánica combinada

se lavó con solución de cloruro amónico acuoso saturado (4 l), bicarbonato sódico (2m l) y salmuera (2 l), se secó (Na_2SO_4) y se concentró para dar el producto deseado como un jarabe (5, 360g, pureza del ~95%).

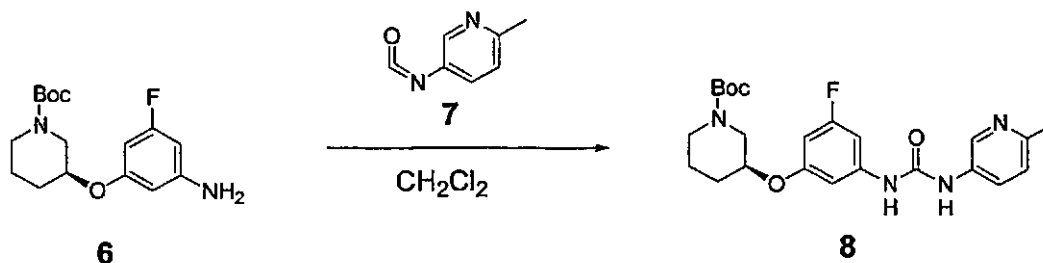
3D. preparación de éster *tert*-butílico de ácido 3-(5-amino-fluoro-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico



5 Cuatro cilindros cargados con **5** (50 g), 10% $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ (5,0 g) y MeOH (300 ml) se sometieron a hidrogenación en 50psi H_2 .

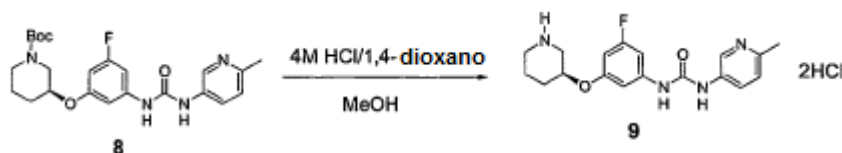
10 La mezcla se agitó enérgicamente durante la noche. La mezcla se filtró a través de una lámina de tierras diatomeas y se aclaró con metanol. Las soluciones alcohólicas se combinaron y concentraron, para dar la anilina (**6**) como un jarabe en rendimiento cuantitativo.

3E. Preparación de éster *tert*-butílico de ácido 3-(3-Fluoro-5-(-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico:



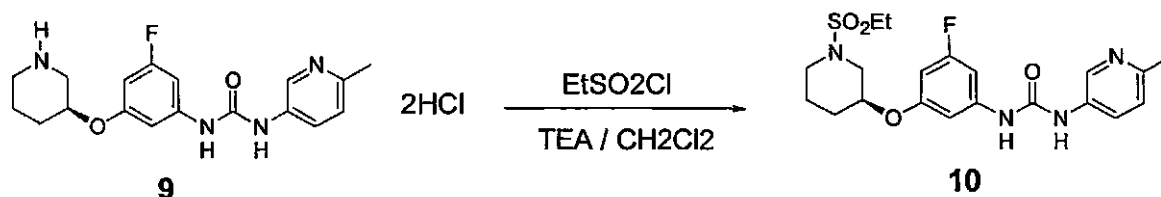
15 A una solución de anilina **6** (83,0g, 0.267mol) en diclorometano (830 ml) enfriada con un baño de hielo se añadió gotata gota isocianato (**7**, 73% en tolueno, 46,67 g, 0.254 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 1 hora. La mezcla se cargó en gel de sílice (830 g), se aclaró con diclorometano (4 l) para eliminar las impurezas, después con MeOH al 4 % en EtOAc (4 l) para eluir el producto. La concentración de la solución de MeOH-EtOAc dio el producto deseado como un sólido amorfo (109,35 g, 92%).

20 3F. Preparación de 1-[3-Fluoro-5-(piperidin-3-iloxi)-fenil]-3-(6-metil-piridin-3-il)-urea



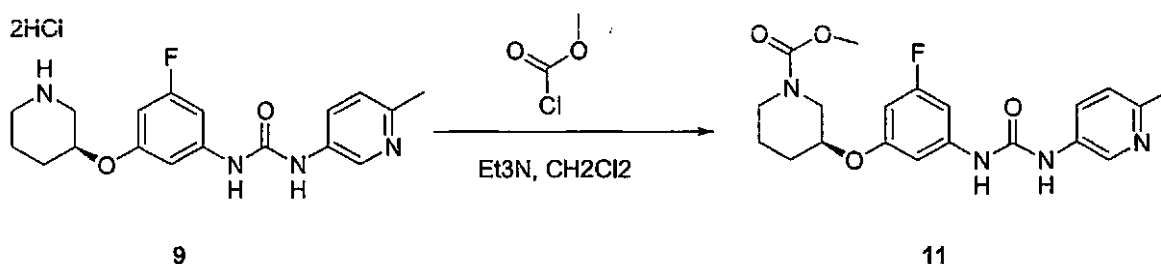
25 A una solución de **8** (65,15 g, 147 mol) en MeOH (147ml) enfriado con un baño de hielo se añadió gotata gota una solución de HCl 4M/1,4-dioxan (147 ml, 588 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 3 horas. Tras la concentración se obtuvo el producto **9** como un sólido amarillo claro. El producto (también un compuesto de Fórmula I) se usó directamente en la siguiente etapa de reacción.

3G. Preparación de (S)-1-[3-Fluoro-5-[1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-iloxi]-fenil]-3-piridin-3-il-urea:



5 A una mezcla de amina **9** (147mmol) en diclorometano (650 ml) y trietilamina 80mL, 586mmol) enfriada con un baño de hielo se añadió gota a gota cloruro de etanosulfonilo (13,89 ml, 147 mmol). La mezcla se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. Después, la mezcla se lavó con bicarbonato sódico saturado (500 ml) y salmuera (500 ml), se secó (Na₂SO₄) y se concentró. El residuo obtenido se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice usando hexano-acetona (3:2) como eluyente, para dar el producto deseado en forma de un sólido blanco (50,2g, 78,4%).

3H. Preparación de éster metílico de ácido (S)-3-[3-Fluoro-5-([3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-fenoxi)-piperidin-1-carboxílico

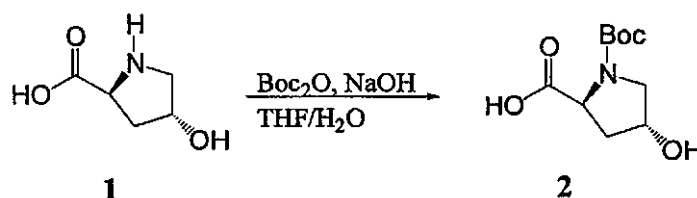


10 El material de partida **9** (19.6g) en THF (400ml) se trató secuencialmente con trietilamina (38 ml, 277mmol), después lentamente con metilcloroformiato (5,1mL, 66,6 mmol). Después de agitar durante 2 horas, se añadieron 50 ml de solución de NaHCO₃ y la mezcla se agitó durante 30 minutos. Tras evaporar, el residuo se disolvió en EtOAc, se lavó con cloruro amónico saturado y agua, se secó (Na₂SO₄) y se evaporó. Se usó cromatografía ultrarrápida eluyendo con acetona 70%/hexano y dio el producto deseado (**11**) en forma de una espuma blanca (17,5 g, 92%).

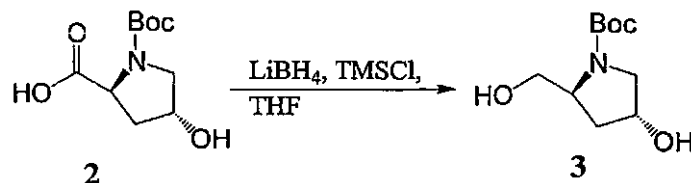
Ejemplo 4

Materiales de partida e intermedios para otros compuestos de Fórmula I

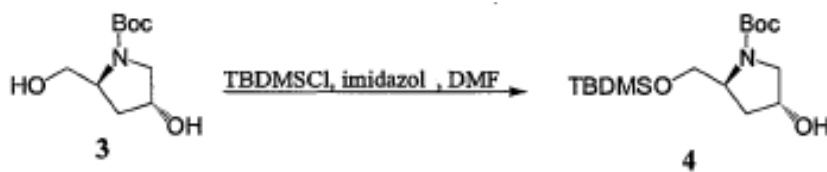
4A. Éster terc-butílico de 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



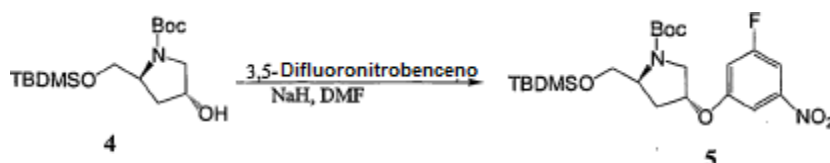
20 Un matraz de fondo redondo se cargó con 20 g de ácido 4-hidroxi-pirrolidin-2-carboxílico (**1**), 100 ml de THF y 60 ml de H₂O. A la mezcla se añadieron 36 ml de solución acuosa de NaOH al 20 % y la mezcla se enfrió hasta 0° C. A la mezcla se añadieron 40 g de Boc₂O (182 mmol, 1,2 equiv.) y la mezcla resultante se dejó calentar hasta la temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró y se ajustó a pH 2 mediante la adición de aproximadamente 45 ml de HCl 4N. La mezcla se extrajo con 200 ml de EtOAc tres veces. La capa orgánica se lavó con salmuera, agua, se secó sobre MgSO₄ y se concentró para dar éster terc-butílico de ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (100% rendimiento, **2**)

4B. Éster *t*-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico

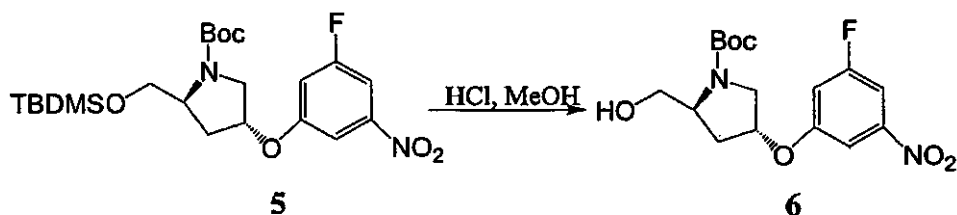
Un matraz de fondo redondo se cargó con 6,53g de LiBH_4 en 200 ml de THF y la mezcla se enfrió hasta 0 °C. A esta mezcla se añadieron 65 g de TMSCl (600 mmol, 4 equiv.) en nitrógeno. La mezcla de reacción se agitó a 0°C durante 30 minutos y después se dejó calentar hasta la TA durante 30 minutos adicionales. La mezcla se enfrió hasta 0 °C y se añadieron 35 g de éster *tert*-butílico de ácido 4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (**2**) en 150 ml de THF en una hora. La reacción se agitó durante 2 horas, seguido de la adición secuencial de 25 ml de MeOH y 12 mL de H_2O . La mezcla se ajustó a Ph 7 mediante la adición de aproximadamente 75 ml de NaOH 4N. La mezcla se concentró para eliminar el THF y se extrajo dos veces con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y concentraron para dar éster *tert*-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (**3**, 90% rendimiento).

4C. Éster *t*-butílico de ácido 2(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

Un matraz de fondo redondo se cargó con 29,3 g de éster *t*-butílico de ácido 4-hidroxi-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (**3**) en 270 mL DMF y la solución se enfrió hasta 0 °C. A la solución se añadió, secuencialmente, 23 g de imidazol y 24,4 g de TBDMSCl en varias porciones. La mezcla de reacción se dejó calentar hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. A la mezcla de reacción se añadió HCl acuoso 500ml de NH_4Cl y 500ml de EtOAc La capa orgánica se eliminó y se lavó con 500 ml de NH_4Cl saturado, se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró para dar éster *tert*-butílico de ácido 2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (**4**) en rendimiento cuantitativo.

4D. Éster *t*-butílico de ácido 2(*t*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico

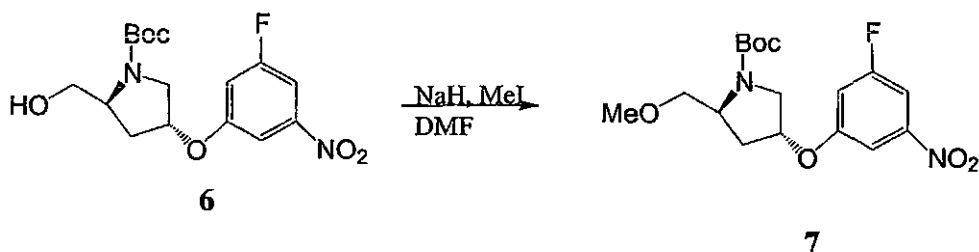
A 33 g de Éster *t*-butílico de 2-(*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (**4**) en 150 ml de DMF anhidro en nitrógeno a 0°C se añadieron ,8 g de NaH al 60 % en porciones. La mezcla anterior se añadió después a través de una cánula en 19,1 g de 3,5-difluoronitrobenzeno en 50 ml de DMF a 0°C. La temperatura se mantuvo por debajo de 10 °C y la mezcla se agitó durante una hora. A la mezcla de reacción a 0°C se añadieron 400 ml de NH_4Cl saturado y 400ml de EtOAc Se separó la capa orgánica y la capa acuosa se extrajo con 400 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO_4 , se filtraron y se concentraron. El residuo se purificó mediante cromatografía en columna en gel de sílice con 1 EtOAc:10 hexano) como eluato para proporcionar 30 g de éster *t*-butílico de (*tert*-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-hidroxi-pirrolidin-1-carboxílico (**5**) en forma de sólido amarillo.

4E. Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico

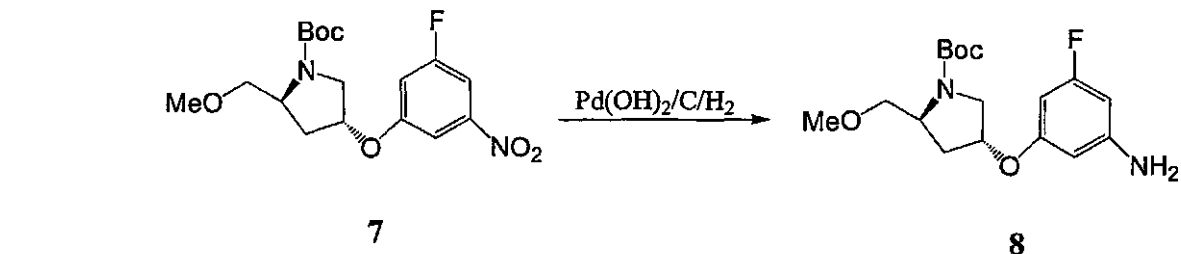
5 A 30 g de de Éster *t*-butílico de 2-(terc-butil-dimetil-silaniloximetil)-4-(3-fluoro-5-nitro-fenoxi)-pirrolidin-1-carboxílico (5) en 240 ml de MeOH a 0°C se añadieron gota a gota 2,6 ml de HCl 1N. La mezcla de reacción se calentó hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 4 horas adicionales. Después de enfriar hasta 0°C, a la mezcla de reacción se añadieron 5 g de NaHCO₃ y la mezcla se extrajo con EtOAc. Las Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, filtraron y se concentraron para dar 22,7 g de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (6).

4F. Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico

10

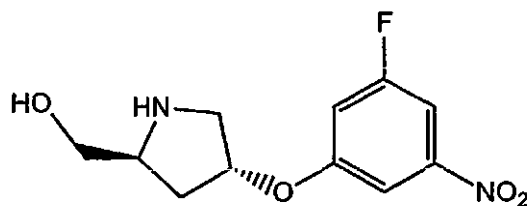


15 A 22,7 g de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (6), 250 ml de DMF anhidro y 36,3 g de MeI a 0 °C se añadieron 3,1 g de NaH al 60 % en varias porciones. La mezcla de reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró para eliminar el exceso de MeI, después se diluyó con H₂O. La mezcla se diluyó con 500 ml de NH₄Cl saturado y se extrajo 3 veces con 500 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron para dar 23 g de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico (7).

4G. Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico

20 Una mezcla de 23g de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico (7), 100 ml de MeOH y 2 g de Pd(OH)₂/C se agitó durante 2 horas en atmósfera de hidrógeno a 50 psi. La mezcla se filtró a través de una lámina de tierra diatomea y se concentró para dar un rendimiento cuantitativo de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-amino-5-fluoro-fenoxi)-2-metoximetil-pirrolidin-1-carboxílico (8).

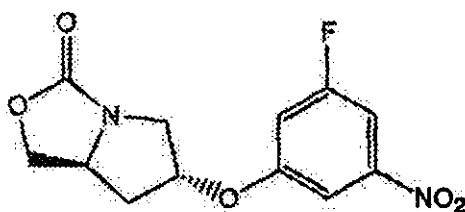
4H. 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-pirrolidin-2-il]-metanol



5 A 2,0 g de Éster *t*-butílico de ácido 4-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-2-hidroximetil)-pirrolidin-1-carboxílico (**6**) en 5 ml de diclorometano se añadieron 10 ml de TFA. La mezcla se agitó durante 0,5 horas a temperatura ambiente y, después, los disolventes se eliminaron *al vacío*. El residuo resultante se disolvió en 50 ml de EtOAc y se lavó con NaOH (3 x 25 mL) y salmuera (25 mL). Después, la capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1,29 g (90 %) de [4-(3-fluoro-5-nitro-fenoxi)-pirroildin-2-il]-metanol como un aceite amarillo espeso, que se usó directamente en la reacción siguiente.

4I. 6-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]-oxazol-3-ona

10

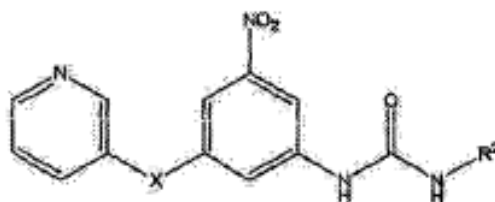


15 A una solución de 1,29 g de [4-(3-fluoro-5-nitro-fenoxi)-pirrolidin-2-il]-metanol en 20 ml de diclorometano anhidro se añadió en una porción 0,82 g de 1,1'-carbonyldiimidazol y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente en N₂ durante 3 horas. La mezcla de reacción se diluyó con 30 ml de diclorometano y se lavó con H₂O (2x 25 ml) y salmuera (25 ml). La capa orgánica se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró para dar 1,82 g de un sólido amarillo claro. La purificación en gel de sílice dio 0,825 g de 6-(3-Fluoro-5-nitro-fenoxi)-tetrahidro-pirrolol[1,2-c]-oxazol-3-ona como un sólido blanco.

Ejemplo 5 (ejemplos comparativos)

Otros compuestos de Fórmula I

20 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 5:



Fórmula 5

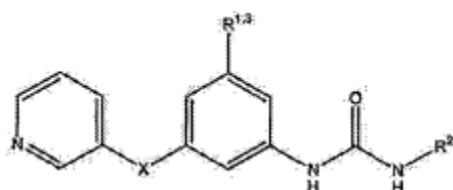
	x	R ²
5.1	O	Fluorofenil-
5.2	O	Clorofenil-
5.3	O	DiFluorofenil-

5.4	S	Metoxifenil-
5.5	-SO ₂ -	Metoxifenil-
5.6	-och ₂ -	Metoxifenil-
5.7	O	Metoxifenil-
5.8	O	Cianofenil-
5.9	O	Fenil-

Ejemplo 6

Otros compuestos de Fórmula I (en los que los ejemplos 6.01-6.09 y 6.11-6.18 son ejemplos comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 6:



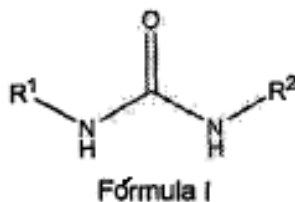
Fórmula 6

5

	x	R ^{1,3}	R ²
6.01	O	Ciano	Metoxifenil
6.02	O	1H-Imidazolil-	Metoxifenil
6.03	O	Etoxicarbonil	Metoxifenil
6.04	O	5-Oxo-2,5-dihidro-[1,2,4]oxcadiazol-3-il	Metoxifenil
6.05	O	Etoxicarbonil	Piridinil
6.06	O	Etoxicarbonil	Isoxazol-3-il
6.07	O	Metil	Piridinil
6.08	-SO-	Nitro	Metoxifenil
6.09	O	Formil	Metoxifenil
6.10	O	Fluoro	Fluorofenil
6.11	O	Piridinil	Fluorofenil
6.12	O	Etilil	Fluorofenil
6.13	O	Oxazol-2-il	Fluorofenil
6.14	O	Tiazol-2-il	Fluorofenil
6.15	O	Trifluorometil	Fluorofenil
6.16	O	Ciano	Fluorofenil
6.17	O	Pirazin-2-il	Fluorofenil
6.18	O	Etoxicarbonil	Fluorofenil

Ejemplo 7**Otros compuestos de Fórmula I** (ejemplos comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos:



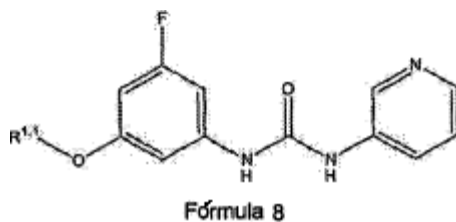
	R ¹	R ²
7.01	piridinil	3-Nitro-5-(4-fluorofenoxi)-fenil
7.02	Piridinil	3-Nitro-5-fenoxi-fenil
7.03	3-Fluoro-5-hidroxifenil	2-Metil-3-clorofenil
7.04	3,5-Diclorofenil	3-Hidroxifenil
7.05	Naftil-	3-Acetilaminofenil-
7.06	3-Hidroxifenil	2,5-Difluorofenil
7.07	2-Metoxi-5-clorofenil	3-Hidroxifenil
7.08	3-Hidroxifenil	2-Cloro-6-metilfenil
7.09	2-Metil-3-clorofenil	3-Hidroxifenil
7.10	3-Clorofenil	3-Hidroxifenil
7.11	3-Hidroxifenil	2,3-Diclorofenil
7.12	3-Hidroxifenil	2-Metil-5-fluorofenil
7.13	3-Hidroxifenil	2,3-Dimetilfenil
7.14	3-Hidroxifenil	2-Metil-5-cianofenil
7.15	3-Hidroxifenil	3-Trifluorometilfenil
7.16	3-Hidroxifenil	2-metil-5-clorofenil
7.17	3-Hidroxifenil	3-Cloro-4-metilfenil
7.18	3-Hidroxifenil	4-Carbamoilfenil
7.19	3-Hidroxifenil	2-Metil-3-clorofenil
7.20	3-Hidroxifenil	2-Trifluorometoxifenil
7.21	3-Hidroxifenil	Naftil
7.22	3-Hidroxifenil	3,5-Bis-Trifluorometilfenil
7.23	3-Hidroxifenil	2-Fluoro-3-clorofenil
7.24	3-Hidroxifenil	3-Isopropoxifenil
7.25	3-Hidroxifenil	3-isopropilfenil
7.26	3-Hidroxifenil	3-nitrofenil

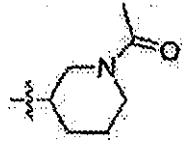
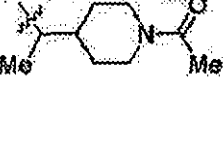
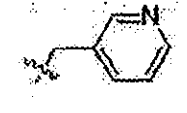
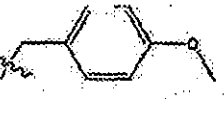
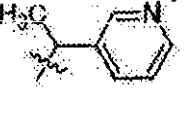

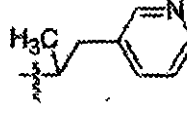
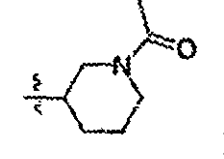
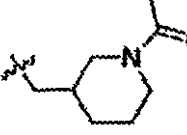
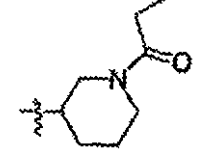
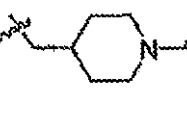
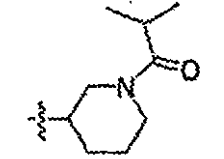
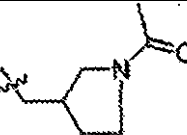
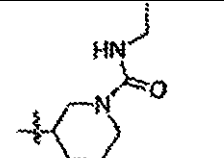
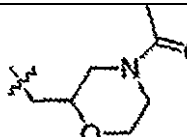
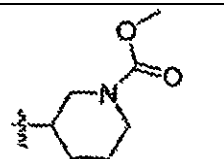
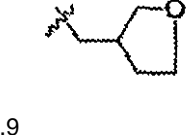
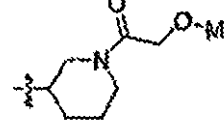
7.27	3-Hidroxifenil	3-bromofenil
7.28	3-Hidroxifenil	3,5-diclorofenil
7.29	3-Hidroxifenil	2,-metil-3-bromofenil
7.30	3-Hidroxifenil	3-fluorofenil
7.31	3-Hidroxifenil	3-iodofenil
7.32	3-Hidroxifenil	2-metil-3-cianofenil
7.33	Naftil	3-metilsulfonilaminofenil
7.34	2-metil-3-cloro	3-metilsulfonilaminofenil
7.35	3-Hidroxifenil	2-ciano-3-clorofenil
7.36	3-Hidroxifenil	2-ciano-3-metilfenil
7.37	3-Hidroxifenil	2-ciano-3-fluorofenil
7.38	3-Hidroxifenil	2-cloro-5-metoxifenil
7.39	3-Hidroxifenil	3-nitro-naft-1-il
7.40	3-Hidroxifenil	5,6,7,8-tetrahidronaft-1-il
7.41	3-Hidroxifenil	Isoquinolin-5-il
7.42	4-Carbamoilfenil	2-metil-3-clorofenil
7.43	3-Hidroxifenil	2-cloro-3-metilfenil
7.44	6-metil-piridin-3-il	3-Fluoro-5-(6-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil
7.45	6-metil-piridin-3-il	3-Fluoro-5-(2-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil
7.46	6-metil-piridin-3-il	3-Fluoro-5-[1-(morfoline-4-carbonil)-piperidin-3-iloxi]-fenil
7.47	piridin-3-il	3-Fluoro-5-(6-oxo-piperidin-3-iloxi)-fenil
7.48	Metoxifenil	3-(Etilil)-5-(Piridin-3-il)oxi-fenil

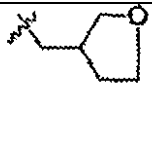
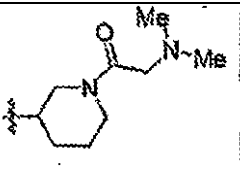
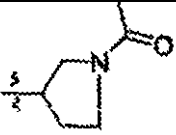
Ejemplo 8

Otros compuestos de Fórmula I (en los que los ejemplos 8.2-8.4 8.8-8.13, 8.17 y 8.20 son ejemplos comparativos)

5 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 8:



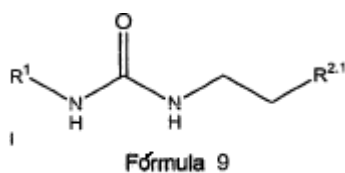
	R ^{1,1}		R ^{1,1}
8.1		8.11	
8.2		8.12	
8.3		8.13	
8.4		8.14	
8.5		8.15	
8.6		8.16	
8.7		8.17	
8.8		8.18	
8.9		8.19	

8.10		8.20	
		8.21	

Ejemplo 9

Otros compuestos de Fórmula I (ejemplos comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 9:



5

	R ¹	R ^{2.1}
9.001	2-clorofenil-	3-metoxifenil-
9.002	2-clorofenil-	3-hidroxi-4-sulfamoil-fenil-
9.003	6-metil-piridin-3-il-	2-etil-fenil-
9.004	6-metil-piridin-3-il-	2,3-dimetil-fenil-
9.005	6-metil-piridin-3-il-	2-metil-3-metoxi-fenil-
9.006	6-metil-piridin-3-il-	3-metil-2-metoxi-fenil-
9.007	6-metil-piridin-3-il-	3-metil-2-cloro-fenil-
9.008	6-metil-piridin-3-il-	2-cloro-6-metoxi-fenil-
9.009	3-hidroxifenil-	Fenil
9.010	3-hidroxifenil-	2-clorofenil-
9.011	3-hidroxifenil-	2-fluorofenil-
9.012	3-hidroxifenil-	2-metoxifenil-
9.013	3-hidroxifenil-	3-fluorofenil-
9.014	3-hidroxifenil-	4-fluorofenil-
9.015	3-hidroxifenil-	4-metilfenil-
9.016	Piridinil-	2-clorofenil-
9.017	6-metil-piridin-3-il-	2-clorofenil-
9.018	3-hidroxi-4-metil-fenil-	2-clorofenil-
9.019	Fenil	2-clorofenil-

ES 2 387 909 T3

9.020	3-fluorofenil-	2-clorofenil-
9.021	3-Aminosulfonilfenil-	2-clorofenil-
9.022	5-Hidroxi-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.023	6-trifluorometil-piridin-3-il-	2-clorofenil-
9.024	3-acetoxifenil-	3-clorofenil-
9.025	3-acetoxifenil-	3-metoxifenil-
9.026	3-acetoxifenil-	4-metoxifenil-
9.027	3-hidroxifenil-	3-metoxifenil-
9.028	3-hidroxifenil-	4-metoxifenil-
9.029	3-acetoxifenil-	2,6-diclorofenil-
9.030	3-hidroxifenil-	2,6-diclorofenil-
9.031	3-acetoxifenil-	4-clorofenil-
9.032	3-hidroxifenil-	4-clorofenil-
9.033	3-acetoxifenil-	2-metilfenil-
9.034	3-hidroxifenil-	2-metilfenil-
9.035	3-acetoxifenil-	2,3-dimetoxifenil-
9.036	3-hidroxifenil-	2,3-dimetoxifenil-
9.037	Piridin-4-il	2-clorofenil-
9.038	6-etil-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.039	6-metil-piridin-3-il	2-metilfenil-
9.040	6-metil-piridin-3-il	2,6-diclorofenil-
9.041	6-metil-piridin-3-il	2,3-dimetoxifenil-
9.042	3-hidroxi-4-clorofenil-	2-clorofenil-
9.043	6-metoxi-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.044	6-carbamoil-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.045	6-metoxi-piridin-3-il	2-metoxifenil-
9.046	3-acetoxifenil-	Piridin-4-il
9.047	3-hidroxifenil-	Piridin-4-il
9.048	4-cianofenil-	2-clorofenil-
9.049	4-carbamoilfenil-	2-clorofenil-
9.050	6-metil-piridin-3-il	2,4-dimetilfenil-
9.051	6-metil-piridin-3-il	2,5-dimetilfenil-
9.052	6-metil-piridin-3-il	2,6-dimetilfenil-
9.053	6-metil-piridin-3-il	2,3-diclorofenil-
9.054	6-metil-piridin-3-il	2,4-diclorofenil-

ES 2 387 909 T3

9.055	6-metil-piridin-3-il	2,5-diclorofenil-
9.056	3-hidroxi-fenil-	2,4-dimetilfenil-
9.057	3-acetoxifenil-	2,5-dimetilfenil-
9.058	3-hidroxi-fenil-	2,5-dimetilfenil-
9.059	3-acetoxifenil-	2,6-dimetilfenil-
9.060	3-hidroxi-fenil-	2,6-dimetilfenil-
9.061	3-acetoxifenil-	2,3-diclorofenil-
9.062	3-hidroxi-fenil-	2,3-diclorofenil-
9.063	3-acetoxifenil-	2,4-diclorofenil-
9.064	3-hidroxi-fenil-	2,4-diclorofenil-
9.065	3-acetoxifenil-	2,5-diclorofenil-
9.066	3-hidroxi-fenil-	2,5-diclorofenil-
9.067	3-hidroxi-4-cloro-fenil-	2,6-diclorofenil-
9.068	6-metil-piridin-3-il	2-cloro-6-fluoro-fenil-
9.069	6-metil-piridin-3-il	2,6-difluorofenil-
9.070	3-acetoxifenil-	2-cloro-6-fluoro-fenil-
9.071	3-hidroxi-fenil-	2-cloro-6-fluoro-fenil-
9.072	3-acetoxifenil-	2,6-difluorofenil-
9.073	3-hidroxi-fenil-	2,6-difluorofenil-
9.074	6-metil-piridin-3-il	2-etoxifenil-
9.075	3-acetoxifenil-	2-etoxifenil-
9.076	3-hidroxi-fenil-	2-etoxifenil-
9.077	6-ciano-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.078	6-metoxicarbonil-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.079	3-hidroxi-fenil-	2-isopropoxifenil-
9.080	6-metil-piridin-3-il	2-trifluorometilfenil-
9.081	3-acetoxifenil-	2-trifluorometilfenil-
9.082	3-acetoxifenil-	2-trifluorometoxifenil-
9.083	3-hidroxi-fenil-	2-trifluorometilfenil-
9.084	3-hidroxi-fenil-	2-trifluorometoxifenil-
9.085	6-metil-piridin-3-il	2-metoxifenil-
9.086	6-metil-piridin-3-il	2-trifluorometoxifenil-
9.087	3-hidroximetil-4-fluorofenil-	2-clorofenil-
9.088	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2-clorofenil-
9.089	6-acetil-piridin-3-il	2-clorofenil-

ES 2 387 909 T3

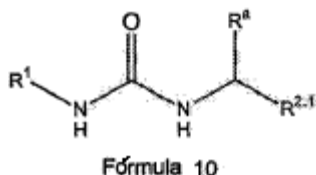
9.090	6-(1-hidroxietil)-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.091	3-acetoxifenil-	3,4-diclorofenil-
9.092	3-hidroxi-fenil-	3,4-diclorofenil-
9.093	3-acetoxifenil-	2,6-dimetoxifenil-
9.034	3-hidroxi-fenil-	2,6-dimetoxifenil-
9.095	3-acetoxifenil-	2,3-metilenedioxifenil-
9.096	3-hidroxi-fenil-	2,3-metilenedioxifenil-
9.097	3-acetoxifenil-	2-cloro-6-metoxifenil-
9.098	3-hidroxi-fenil-	2-cloro-6-metoxifenil-
9.099	3-acetoxifenil-	2-metil-3-metoxifenil-
9.100	3-hidroxi-fenil-	2-metil-3-metoxifenil-
9.101	3-hidroxi-6-metilfenil-	2-clorofenil-
9.102	3-acetoxifenil-	2-bromofenil-
9.103	3-hidroxi-fenil-	3,5-dimetoxifenil-
9.104	3-hidroxi-fenil-	2-bromofenil-
9.105	5-acetamido-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.106	3-hidroxi-fenil-	2-metil-3-clorofenil-
9.107	3-hidroxi-fenil-	2-metoxi-3-metilfenil-
9.108	3-hidroxi-fenil-	2-cianofenil-
9.109	3-acetoxifenil-	2,5-dimetoxifenil-
9.110	3-hidroxi-fenil-	2,5-dimetoxifenil-
9.111	3-hidroxi-fenil-	2-fenoxifenil-
9.112	3-fluoro-5-hidroxifenil-	2-clorofenil-
9.113	6-metil-piridin-3-il	2,5-dimetoxifenil-
9.114	6-metil-piridin-3-il	2-fenoxifenil-
9.115	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2-cloro-6-metoxifenil-
9.116	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2-metil-3-clorofenil-
9.117	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2-metoxi-3-metilfenil-
9.118	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2-metil-3-metoxifenil-
9.119	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2,3-dimetilfenil-
9.120	3-hidroxi-4-fluorofenil-	2,6-dimetilfenil-
9.121	2-fluoro-3-hidroxifenil-	2-clorofenil-
9.122	6-hidroximetil-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.123	6-metil-piridin-3-il	2-cloro-6-metoxifenil-
9.124	6-metil-piridin-3-il	2-metil-3-clorofenil-

9.125	6-metil-piridin-3-il	2-metoxi-3-metilfenil-
9.126	6-metil-piridin-3-il	3-metoxi-2-metilfenil-
9.127	6-metil-piridin-3-il	2,3-dimetilfenil-
9.128	6-metil-piridin-3-il	2-etilfenil-
9.129	3-hidroxi-4-aminosulfonilfenil-	2-clorofenil-
9.130	3-metoxifenil-	2-clorofenil-
9.131	6-metil-piridin-3-il	2-benziloxifenil-
9.132	6-metil-piridin-3-il	2-(trifluorometilsulfanil)fenil-
9.133	3-acetoxifenil-	2-benziloxifenil-
9.134	3-acetoxifenil-	2-(trifluorometilsulfanil)fenil-
9.135	3-hidroxi-fenil-	2-benziloxifenil-
9.136	3-hidroxi-fenil-	2-(trifluorometilsulfanil)fenil-
9.137	3-hidroxi-4-acetil-fenil-	2-clorofenil-
9.138	3-hidroxi-fenil-	2-etilfenil-
9.139	3-hidroxi-fenil-	2-ciclopropilmetoxi-fenil-
9.140	3-acetoxifenil-	2-ciclopropilmetoxi-fenil-
9.141	6-metil-piridin-3-il	2-ciclopropilmetoxi-fenil-
9.142	3-hidroxi-4-carbamoil-fenil-	2-clorofenil-
9.143	3-hidroxi-4-metilcarbamoil-fenil	2-clorofenil-
9.144	3-hidroxi-4-dimetilcarbamoil-fenil	2-clorofenil-
9.145	3-hidroxi-fenil-	2-(2-metilpropoxi)-fenil-
9.146	3-acetoxifenil-	2-(2-metilpropoxi)-fenil-
9.147	6-metil-piridin-3-il	2-(2-metilpropoxi)-fenil-
9.148	3-hidroxi-fenil-	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil-
9.149	3-acetoxifenil-	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil-
9.150	6-metil-piridin-3-il	2-(2,2,2-trifluoroetoxi)-fenil-
9.151	3-hidroxi-4-metoxicarbonil-fenil-	2-clorofenil-
9.152	6-(2-hidroxi-etil)-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.153	6-(Metoxicarbonilmetil)-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.154	6-metil-piridin-3-il	1H-Indol-3-il
9.155	1 H-indazol-6-il	2-clorofenil-
9.156	3-acetoxifenil-	1H-Indol-3-il
9.157	3-hidroxi-fenil-	1H-Indol-3-il
9.158	3-hidroxi-fenil-	2-bromofenil-
9.159	Quinolin-3-il	2-clorofenil-

9.160	1H-benzoimidazol-2-il	2-clorofenil-
9.161	2-metil-piridina 1-oxide-5-il	2-clorofenil-
9.162	6-(5-Oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-3-il	2-clorofenil-
9.163	5-Metil-[1,2,4]oxadiazole-3-il	2-clorofenil-

Ejemplo 10**Otros compuestos de Fórmula I** (ejemplos comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 10:



	R ¹	R ^a	R ^{2,1}
10.00	2-fluorofenil-	H	3-hidroxifenil-
10.01	3-hidroxifenil-	H	2-metoxi-fenil-
10.02	3-hidroxifenil-	H	2-metil-fenil-
10.03	3-hidroxifenil-	H	3-cloro-fenil-
10.04	3-hidroxi-fenil-	H	3-metoxi-fenil-
10.05	3-hidroxi-fenil-	H	3-metil-fenil-
10.06	3-hidroxifenil-	H	4-hidroxifenil-
10.07	3-hidroxifenil-	H	4-fluorofenil-
10.08	3-hidroxifenil	H	3-metoxi-fenil-
10.09	3-hidroxifenil	H	4-metilfenil-
10.10	3-hidroxifenil	H	2-clorofenil-
10.11	3-hidroxifenil	Metil	Fenil
10.12	3-hidroxifenil	Metil	4-clorofenil
10.13	3-hidroxifenil	Metil	4-fluorofenil

(continuación)

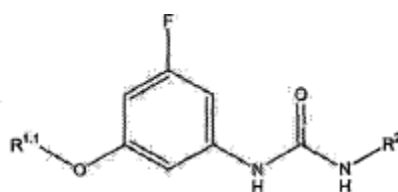
	R ¹	R ^a	R ^{2,1}
10.14	3-hidroxifenil	Metil	4-metoxifenil
10.15	3-hidroxifenil	H	Fenil
10.16	3-hidroxifenil	H	4-clorofenil
10.17	3-hidroxifenil	H	4-metoxifenil
10.18	3-hidroxifenil	H	4-metilfenil
10.19	3-hidroxifenil	Metil	3-metoxifenil-
10.20	3-hidroxifenil	H	2-hidroxifenil-
10.21	3-hidroxifenil	H	3-hidroxifenil
10.22	3-hidroxifenil	H	4-hidroxifenil
10.23	3-Acetoxifenil-	Metil	2-clorobencil-
10.24	3-hidroxifenil	Metil	2-clorobencil-
10.25	3-Acetoxifenil-	H	2-clorobencil-
10.26	3-hidroxifenil	H	2-clorobencil-
10.27	6-metil-piridin-3-il	Metil	2-clorobencil-
10.28	Ciclohexil-	Metil	3-hidroxifenil
10.29	Ciclohexil-	H	3-hidroxifenil
10.30	Tetrahidro-piranil-	H	3-hidroxifenil
10.31	piridin-3-il	Metil	3-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil
10.32	6-metil- piridin-3-il	Metil	3-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil
10.33	6-etil- piridin-3-il	H	3-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil
10.34	6-metil- piridin-3-il	H	3-Fluoro-5-(1-formil-piperidin-3-iloxi)-fenil-
10.35	6-Etinil -piridin-3-il	H	3-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil
10.36	6-metil-piridin-3-il	H	3-(1-Acetil-piperidin-3-iloxi)-5-fluoro-fenil
10.37	3-(piridin-2-il)-5-(piridin-3-iloxi)-fenil	H	Piridin-3-il
10.38	3-Fluoro-5-(piridin-3-iloxi)-fenil	H	Imidazol-1-il
10.39	3-(piridin-2-il)-5-(piridin-3-iloxi)-fenil	H	4-Metoxifenil
10.40	3-Fluoro-5-(piridin-3-iloxi)-fenil	H	1-Metil-1H-pirazol-4-il

Ejemplo 11

Otros compuestos de Fórmula I (en los que los ejemplos 11.3-11.5 son ejemplos comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 11:

5

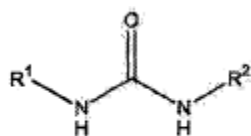


Fórmula 11

	R ²	R ^{1,1}
11.1		
11.2		
11.3		
11.4		
11.5		

Ejemplo 12**5 Otros compuestos de Fórmula I (ejemplos comparativos)**

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos:



Fórmula I

ES 2 387 909 T3

	R ¹	R ²
12.1	Indan-1-il	3-hidroxi-fenil-
12.2	Indan-1-il	3-Acetilamino-fenil-
12.3	Indan-2-il	3-Acetilamino-fenil-
12.4	Indan-1-il	3-Metanesulfonilamino-fenil-
12.5	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il	3-Hidroxi-fenil-
12.6	Indan-1-il	3-Carbamoilfenil-
12.7	Indan-1-il	2-Metil-3-hidroxifenil-
12.8	Indan-1-il	3-Hidroxi-4-metilfenil-
12.9	Indan-1-il	Piridinil
12.10	Indan-1-il	Metoxipiridinil-
12.11	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il	Piridinil-
12.12	Indan-1-il	3-Hidroxi-5-fluorofenil-
12.13	4-metil-indan-1-il-	3-Hidroxi-fenil-
12.14	Indan-1-il	3-Metoksi-fenil-
12.15	Indan-1-il	3-cloro-fenil-
12.16	Indan-1-il	Fenil
12.17	Indan-1-il	3-fluoro-fenil-
12.18	Indan-1-il	4-Metoxicarbonilfenil-
12.19	Indan-1-il	3-Hidroxi-4-metilfenil-
12.20	Indan-1-il	Metilpiridinil-
12.21	Indan-1-il	3-Carboxifenil-
12.22	Indan-1-il	3-Metoksi-4-clorofenil-
12.23	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalen-1-il	3-Hidroxi-4-metilfenil-
12.24	Indan-1-il	3-Aminosulfonilfenil-
12.25	Indan-1-il	3-(Metilaminosulfonil)fenil-
12.26	Indan-1-il	Piridinil-
12.27	Indan-1-il	6-ciano-piridin-3-il
12.28	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalene-1-il	3-Hidroxi-4-metoxifenil-
12.29	Indan-1-il	2-cloro-4.-hidroxifenil-
12.30	1,2,3,4-Tetrahidro-8-cloro-naftalene-2-il	3-hidroxifenil-
12.31	1,2,3,4-Tetrahidro-8-cloro-naftalene-2-il	6-metil-piridin-3-il
12.32	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalene-1-il	6-metil-piridin-3-il
12.33	Indan-1-il	6-metoxicarbonil-piridin-3-il
12.34	Indan-1-il	6-carboxi-piridin-3-il

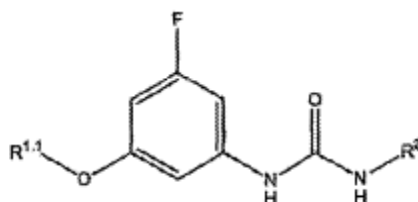
(continuación)

	R1	R2
12.35	6-metoxi-indan-1-il	3-hidroxifenil-
12.36	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalene-2-il	3-hidroxifenil-
12.37	4-cloro -indan-1-il	3-hidroxifenil-
12.38	5-fluoro -indan-1-il	3-hidroxifenil-
12.39	6-metil-indan-1-il	3-hidroxifenil-
12.40	Indan-1-il	3-hidroxi-4-fluorofenil-
12.41	Indan-1-il	3-hidroxi-4-clorofenil-
12.42	1,2,3,4-Tetrahidro-naftalene-1-il	3-acetoxi-fenil
12.43	Indan-1-il	6-carbamoil-piridin-3-il
12.44	Indan-1-il	6-trifluorometil-piridin-3-il
12.45	Indan-1-il	Quinolin-3-il
12.46	Indan-1-il	1H-Benzimidazol-2-il
12.47	5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-5-il	3-hidroxifenil-
12.48	5,6,7,8-tetrahidro-isoquinolin-5-il	6-metil-piridin-3-il
12.49	Indan-1-il	6-Oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il
12.50	6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il	3-hidroxifenil-
12.51	Indan-1-il	5-Metil- oxazol-2-il
12.52	Indan-1-il	oxazol-2-il
12.53	Indan-1-il	isoxazole-3-il
12.54	Indan-1-il	3-(2-Oxo-2,3-dihidro-1H-imidazol-4-il)-fenil-
12.55	Indan-1-il	5-Metil-isoxazole-3-il
12.56	Indan-1-il	3-Metil-isoxazole-5-il
12.57	Indan-1-il	3-(2-Amino-oxazol-4-il)-fenil
12.58	6,7,8,9-tetrahidro-5H-benzociclohepten-6-il	6-metil-piridin-3-il

Ejemplo 13 (en los que los ejemplos 13.1, 13.2, 13.6, 13.9-13.11 and 13.13 son ejemplos comparativos)

Otros compuestos de Fórmula I

- 5 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 11:



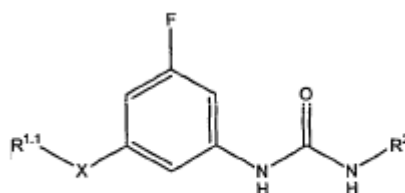
Fórmula 11

	R ^{1.1}	R ²
13.1	azepan-1-sulfonic acid dimetilamide	piridin-3-il
13.2	azepan-1-carboxilic acid metil ester	piridin-3-il
13.3	3-oxo-tetrahidro-pirrol-1,2-c-oxazol-6-il	piridin-3-il
13.4	3-oxo-tetrahidro-pirrol-1,2-c-oxazol-6-il	6-metil-piridin-3-il
13.5	1-etanesulfonil-pirrolidin-3-il	6-metil-piridin-3-il
13.6	1-propane-9-sulfonil-pirrolidin-3-il	6-metil-piridin-3-il
13.7	1-propane-2-sulfonil-pirrolidin-3-il	6-metil-piridin-3-il
13.8	ciclopropano-sulfonil-pirrolidin-3-il	6-metil-piridin-3-il
13.9	azepan-1-carboxilic acid t-butil ester	6-metil-piridin-3-il
13.10	azepan-1-sulfonic acid dimetil amide	6-metil-piridin-3-il
13.11	azepan-1-carboxilic acid metil ester	6-metil-piridin-3-il
13.12	1-metanesulfonil-piperidin-3-il	piridin-3-il
13.13	azepan-1-sulfonic acid dimetil amide	piridin-3-il

Ejemplo 14

5 Otros compuestos de Fórmula I (en los que los ejemplos 14.007, 14.008, 14.011, 14.012, 14.017, 14.020, 14.022
 14.023, 14.025, 14.028-14.040, 14.042-14.045, 14.054, 14.055, 14.061-14.066, 14.068-14.075, 14.078-14.080,
 14.083, 14.087-14.092, 14.100-14.104, 14.113, 14.118-14.144, 14.147, 14.149, 14.151-14.153, 14.155, 14.156, 14.159-14.162,
 14.165, 14.166, 14.169, 14.170, 14.173-14.177, 14.183-14.185, 14.187, 14.188, 14.191, 14.135,
 14.197-14.139, 14.202, 14.203, 14.205, 14.206, 14.208-14.220, 14.223, 14.224, 14.226-14.239, 14.247, 14.252,
 14.253, 14.255-14.257, 14.264-14.275, 14.278-14.283, 14.287-14.294, 14.300, 14.303-14.308, 14.311-14.319,
 14.325-14.334, 14.336, 14.338-14.340, 14.344-14.356, 14.369, 14.373-14.375 and 14.377-14.401, son ejemplos
 10 comparativos)

De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 14:



Fórmula 14

	R ^{1.1}	X	R ²
14.001	(S)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-(5-oxo-4,5-dihidro-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-piridin-3-il
14.002	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	oxazol-2-il
14.003	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	carbamoil-piridin-3-il
14.004	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin-3-il	O	piridina-2-carboxilic acide amide
14.005	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	2-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.006	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.007	1-metil-2-oxo-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.008	1-metil-2-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.009	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	1-metil-6-oxo-1,6-dihidropiridin-3-il
14.010	1-acetil-piperidin-3-il	O	2-metil-pirimidin-4-il
14.011	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.012	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.013	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	5-metil-[1,3,4]-tiadiazol-2-il
14.014	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-carboxilic acide amide
14.015	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.016	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.017	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-isopropil-piridin-3-il
14.018	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-isopropil-piridin-3-il
14.019	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	oxazol-5-il
14.020	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH ₂ -O	piridin-3-il
14.021	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridazin-4-il
14.022	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH ₂ -O	6-metoxi-piridin-3-il
14.023	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.024	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	piridazin-4-il
14.025	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-formil-piridin-3-il
14.026	(R)-1-metilsulfonil-piperidin-3-il	O	6-formil-piridin-3-il
14.027	(R)-1-ferf-butoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridazin-4-il
14.028	(R)-1-(morfoline-4-carbonil)-piperidin- 3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.029	éster etílico de ácido (R)-piperidin-1-carbonil-amino acético	O	6-metil-piridin-3-il
14.030	(R)-6-oxo-1-(ferf-butoxicarbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.031	6-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.032	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	piridin-3-il
14.033	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metoxi-piridin-3-il
14.034	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il
14.035	3-oxo-morfolin-4-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	piridin-3-il
14.036	3-oxo-morfolin-4-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metoxi-piridin-3-il
14.037	3-oxo-morfolin-4-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.038	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-sulfonic acid amide
14.039	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-il-N,N-dimetil acetamide
14.040	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-il-N-metil acetamide
14.041	1-acetil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.042	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-il acetamide
14.043	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	piridin-2-ilmetil acetamida
14.044	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-ilmetil acetamida
14.045	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	piridin-2-ilmetil acetamida
14.046	piperidin-3-il	O	4-fluoro-fenil
14.047	piperidin-3-il	O	metil-fenil
14.048	piperidin-3-il	O	3-metil-fenil
14.049	piperidin-3-il	O	4-metil-fenil
14.050	piperidin-3-il	O	2-fluoro-fenil
14.051	piperidin-3-il	O	3-fluoro-fenil
14.052	(R)-1-etilamino-carbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.053	(R)-1-ferf-butoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.054	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.055	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	6-benziloxi-piridin-3-il
14.056	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.057	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.058	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.059	(R)-1-metilsulfonil-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.060	piperidin-3-il	O	fenil
14.061	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il
14.062	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il
14.063	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-oxo-1,6-dihidro-piridin-3-il
14.064	1-acetil-piperidin-3-il	O	2-hidroximetil-piridin-3-il
14.065	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-[1,3,4]-oxadiazol-2-il-metil-piridin- 3-il
14.066	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-2-ilmetil acetamide
14.067	(R)-1- ² H-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.068	(R)-piperidin-1-carbonil-piperazine carboxilic acid etil ester	O	6-metil-piridin-3-il
14.069	(R)-1-formil-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.070	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1,1}	X	R ²
14.071	(R)-1-(1,1-dioxo-1X6-tiomorfolina-4-carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.072	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.073	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.074	(R)-1-metilsulfonil-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.075	(R)-1-(4-piridin-2-il-piperazin-1-carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.076	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-aminometil-piridin-3-il
14.077	(R)-1-metilsulfonil-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.078	(S)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.079	(S)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.080	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-ilmetil-N-metil formamide
14.081	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.082	(R)-1-ferf-butoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridina-2-carboxamidina
14.083	1-acetil-azetidín-3-il	CH ₂ -o	piridin-3-il
14.084	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.085	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.086	(R)-1-[(R)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.087	(R)-1-[(4-etoxicarbonil-piperidn-1-il)-carbonil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.088	(R)-1-(1,4-dioxa-8-aza-spiro[4.5] decane-8-carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.089	(R)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.090	(R)-1-[(4-formil-piperidn-1-il)-carbonil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.091	(R)-piperidin-1-carbonil-piperidin-4-carboxilic acid metilamida	O	6-metil-piridin-3-il
14.092	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-il-metil-N-metil formamida
14.093	(R)-1-[(S)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.094	(R)-1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.095	(R)-1-[(R)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.096	(R)-1-[(S)-tetrahidro-furan-2-carbonil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1,1}	X	R ²
14.097	(R)-1-(tetrahidro-furan-2- carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.098	(R)-1-[(S)-tetrahidro-furan-2-carbonil-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.099	(R)-1-(tetrahidro-furan-2- carbonil)-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.100	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	1H-imidazol-2-il
14.101	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	1H-imidazol-2-il
14.102	(R)-1-(4-ferf-butoxicarbonil-piperazine-carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.103	(R)-[(R)-3-fe/f-butil-dimetil-silaniloxi] piperidin-1-carboxilic acid dimetilamida	O	6-metil-piridin-3-il
14.104	1-(4-fenil-piperazine-1- carbonil)-piperidin-3-ii	O	6-metil-piridin-3-il
14.105	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.106	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.107	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-etilpiridin-3-il
14.108	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	piridin-3-il
14.109	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.110	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.111	(R)-3-[(R)-fert-butil-dimetil-silaniloxi] piperidin-1-carboxilic acid dimetilamida	O	6-metil-piridin-3-il
14.112	(R)-piperidin-1-il-2-oxoetil-carbamic acid t-butil ester	O	6-metil-piridin-3-il
14.113	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridina-2-carboxamida
14.114	(R)-1-acetil-[(R)-5-hidroxi]-piperidin-3- il	O	6-metil-piridin-3-il
14.115	(R)-1-dimetilamino-carbonil-[(R)-5- hidroxi]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.116	(R)-1-acetil-[(R)-5-hidroxi]-piperidin-3- il	O	piridin-3-il
14.117	(R)-1-dimetilamino-carbonil-[(R)-5- hidroxi]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.118	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	piridin-3-il
14.119	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il
14.120	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-etil-piridin-3-il
14.121	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	N-hidroxi- piridina-2-carboxamida
14.122	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il
14.123	1-metil-6-oxo-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.124	(R)-N-(2-piperidin-1-il)-2-oxo-etil acetamida	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.125	(R)-2-[3-(piperidin-1-il)-2-oxo- etil]-carbamic acid metil ester	O	6-metil-piridin-3-il
14.126	(R)-1-[2-(3,3-dimetil- ureido)-acetil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.127	(R)-morfoline-4-carboxylic acid [2-(piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-amida	O	6-metil-piridin-3-il
14.128	(R)-1-dimetilamino-carbonil-[(R)-5- hidroxil]-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.129	(R)-1-acetil-[(R)-5-hidroxil]-piperidin-3- il	O	6-metil-piridin-3-il
14.130	(R)-1-dimetilamino-carbonil-[(R)-5- hidroxil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.131	(R)-1-acetil-[(R)-5-hidroxil]-piperidin-3- il	O	piridin-3-il
14.132	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	N,N-dimetil-piridina-2-carboxamida
14.133	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il
14.134	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	piridin-3-il
14.135	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-metil-piridin-3-il
14.136	2-oxo-pirrolidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-etil-piridin-3-il
14.137	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	piridin-3-il
14.138	2-oxo-piperidin-1-il	CH ₂ -CH(CH ₃)-O	6-etil-piridin-3-il
14.139	1-metil-6-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.140	1-metil-6-oxo-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.141	1-etil-6-oxo-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.142	1-etil-6-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.143	1-etil-6-oxo-piperidin-3-il	O	6-etil-piridin-3-il
14.144	(R)-1-dimetilamino-carbonil-[(R)-5- hidroxil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.145	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	N-metil-piridina-2-carboxamida
14.146	(R)-1-ferf-butoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.147	(R)-1-(morfoline-4-carbonil)-piperidin- 3-il	O	piridin-3-il
14.148	ácido (R)-piperidin-1-carboxílico dimetilamida	O	5-chloro-piridin-3-il
14.149	(R)-N-1-metil-piperidin-1- carboxamida	O	6-metil-piridin-3-il
14.150	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetilamidino)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.151	(R)-1-(N ² -ciano-amidino)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.152	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-guanidinocarbonil-piridin-3-il
14.153	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridina-2- ácido carboxílico dimetil amida

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.154	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	5-chloro-piridin-3-il
14.155	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ -metiamidinol- piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.156	(R)-1-(N ² -ciano-amidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.157	(R)-1-(tetrahidro-piran-4- carbonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.158	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.159	(R)-1-(N ² -ciano- N ¹ -metiamidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.160	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ -	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.161	(R)-1-(N ² -ciano-amidino)-piperidin-3-il	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.162	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	6-(N'-iminometil-N,N-dimetil-guanidinometil)piridin-3-il
14.163	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	5-fluoro-piridin-3-il
14.164	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.165	(R)-1-(piperidin-4-carbonil)-piperidin- 3-il	O	piridin-3-il
14.166	(R)-1-(pirrolidina-1-carbonil)-piperidin- 3-il	O	piridin-3-il
14.167	(R)-1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3- il	O	piridin-3-il
14.168	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	5-chloro-piridin-3-il
14.169	(R)-1-(cianoimino-morfolin-4-il- metil)-piperidin-3-il	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.170	(R)-1-(cianoimino-morfolin-4-il- metil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.171	(R)-1-ferf-butoxicarbonil-piperidin-3-il	O	5-metil-piridin-3-il
14.172	(R)-1-dimetilamino-carbonil-piperidin- 3-il	O	5-metil-piridin-3-il
14.173	(R)-1-(cianoimino-pirrolidin-1-il- metil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.174	(R)-1-(cianoimino-piperidin-1-il- metil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.175	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	5-metil-piridin-3-il
14.176	(R)-1-(1-imino-etil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.177	(R)-1-(1-imino-etil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.178	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	piridin-2-il
14.179	(R)-1-propionil-1-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.180	(R)-1-isobutilil-1-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.181	(R)-1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.182	(R)-1-ciclopropanecarbonil-1-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.183	(R)-1-(2-metoxi-propionil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.184	1-metil-2-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.185	1-etil-2-oxo-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.186	(R)-1-(N ¹ -azetidino-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.187	1-dimetilamino-carbonil-piperidin-4-il	CH ₂ -CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.188	(R)-1-(W ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-4-il
14.189	(R)-1-(W ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-3-il
14.190	(R)-1-(W ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-5-il
14.191	(R)-1-(1-metil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.192	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	5-metil-piridin-3-il
14.193	(R)-1-etoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.194	(R)-1-/so-propoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.195	(R)-1-(cianoimino-morfolin-4-il-metil)-piperidin-3-il	O	isoxazol-3-il
14.196	(R)-1-(N ¹ -azetidino-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-3-il
14.197	(R)-1-(1-acetil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.198	(R)-1-(1-metilsulfonil-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.199	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ -metoxietil-metilamidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.200	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	5-metoxi-piridin-3-il
14.201	(R)-1-acetil-piperidin-3-il	O	5-metoxi-piridin-3-il
14.202	(R)-1-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.203	(R)-1-(1-metil-4-oxo-4,5-dihidro-1H-imidazol-2-il)-piperidin-3-il	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.204	(R)-1-(N ¹ -azetidino-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.205	(R)-1-[N ² -ciano-N ¹ -(pirrolidino-2-il carboxilic acid metil ester)-amidino]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.206	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ -metoxietil-metilamidino)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.207	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.208	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	1 -metil-1 H-pirazol-3-il
14.209	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	1 -metil-1 H-pirazol-3-il
14.210	(R)-1-ciano-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.211	(R)-1-(1H-tetrazol-5-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.212	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	1 -metil-1 H-pirazol-3-il
14.213	(R)-1-(2-metoxi-dicarbonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.214	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	3-metil-isoxazol-5-il
14.215	(R)-1-(N ² -ciano-W,W- dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	3-metil-isoxazol-5-il
14.216	(R)-1-(N ² -ciano-W,W- dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	3-metil-isoxazol-5-il
14.217	(R)-1-(W-azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	3-metil-isoxazol-5-il
14.218	(R)-1-(N ² -ciano-W,W- dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	4-metil-isoxazol-2-il
14.219	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	4-metil-isoxazol-2-il
14.220	(R)-1-(1-metil-tetrazol-5-il)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.221	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.222	(R)-1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.223	(R)-1-[N ² -ciano-N ¹ -(metil-N ¹ -metoxi-2-oxoetil)amidino]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.224	(R)-1-metoxietoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.225	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.226	(R)-1-ciano-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.227	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -(R)- N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-2-il
14.228	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	isoxazol-2-il
14.229	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetilamidino)-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.230	(R)-1-(N ¹ -azetidín-1-il-N ² -ciano- amidino)-piperidin-3-il	O	6-cianometil-piridin-3-il
14.231	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-[(S)-5- metoxi]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1,1}	X	R ²
14.232	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-[(S)-5-metoxil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.233	1-(dimetilaminosulfonil)-morfolin-2- il	ch ₂ -o	piridin-3-il
14.234	1-(dimetilaminosulfonil)-morfolin-2- il	ch ₂ -o	6-metil-piridin-3-il
14.235	1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-morfolin-2-il	ch ₂ -o	piridin-3-il
14.236	1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-morfolin-2-il	ch ₂ -o	6-metil-piridin-3-il
14.237	(R)-1-(tert-butoxi-carbonilaminosulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.238	(R)-1-aminocarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.239	(R)-1-aminosulfonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.240	1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.241	1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.242	(S)-1-(dimetilaminosulfonil)-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.243	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.244	(S)-1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.245	(R)-1-(N ² -ciano-W,N'- dimetilamidino)-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.246	1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.247	1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.248	(S)-1-(dimetilaminosulfonil)-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.249	(S)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetilamidino)-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.250	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.251	(R)-1-(N ² -ciano-W,N'- dimetiamidino)-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.252	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-[(S)-5-metoximetoxil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.253	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-[(S)-5-metoximetoxil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.254	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin- 3-il	O	6-metoximetil-piridin-3-il
14.255	2-cianoimino-hexahidro-pirimidin-5-il	O	piridin-3-il
14.256	(R)-1-(metilaminosulfonil)-piperidin-3- il	O	piridin-3-il
14.257	(R)-1-metoxietoxicarbonil-piperidin- 3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.258	1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1,1}	X	R ²
14.259	1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.260	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.261	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.262	(R)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.263	(R)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	O	piridin-3-il
14.264	1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.265	1-acetil-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.266	1-dimetilamino-sulfonil-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.267	(R)-1-[(N-metoxietil-N-metil)-aminosulfonil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.268	(R)-1-[(N-metoxietil-N-metil)-aminosulfonil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.269	1-metoxicarbonil-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.270	1-metoxicarbonil-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.271	1-acetil-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.272	1-dimetilamino-sulfonil-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.273	1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.274	(R)-1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.275	(R)-1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.276	(R)-[(R)-5-metoxi]-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.277	(R)-1-azetidín-1-ilsulfonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.278	1-etoxicarbonil-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.279	1-etoxicarbonil-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.280	1-/so-propoxicarbonil-azetidín-3-il	O	piridin-3-il
14.281	1-/so-propoxicarbonil-azetidín-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.282	(R)-1-(2-dimetilamino-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.283	(R)-1-(2-azetidín-1-il-3,4-dioxo-ciclobut-1-enil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.284	(R)-1-(etilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.285	(R)-1-(etilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.286	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-[(S)-5-metoxi]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.287	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-[(R)-5-metoxi]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.288	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-[(R)-5-metoxi]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.289	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-[(R)-5-metoxi]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.290	(R)-[(R)-5-metoxi]-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.291	(R)-1-[(N-cianometil-N-metil)-aminosulfonil]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.292	(R)-1-(N ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N dimetil acetamida
14.293	(R)-1-(N ¹ -azetidin-1-il-N ² -ciano-amidino)-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.294	(R)-1-(dimetilaminosulfonil)-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.295	(S)-[1-metoxicarbonil-(S)-2-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.296	(S)-[1-metoxicarbonil-(R)-2-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.297	(S)-[1-metoxicarbonil-(S)-2-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.298	(S)-[1-metoxicarbonil-(R)-2-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.299	(S)-1-dimetilaminosulfonil-2-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.300	(S)-1-(W ² -ciano-N ¹ ,N ¹ -dimetiamidino)-2-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.301	(R)-1-acetil-[(S)-5-metoxi]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.302	(R)-[(S)-5-metoxi]-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.303	(S)-1-etoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.304	(S)-1-etoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.305	(S)-1-/so-propoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.306	(S)-1-/so-propoxicarbonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.307	(S)-1-/so-propilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.308	(S)-1-/so-propilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.309	(R)-1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.310	(R)-1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.311	(S)-1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-2-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.312	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-2-il	CH ₂ -O	piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.313	(S)-1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin- 2-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.314	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-2-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.315	(R)-1-(etilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.316	(R)-1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.317	(R)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.318	(R)-1-etoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.319	(R)-1-/so-propoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridina-2-il-N,N-dimetil acetamida
14.320	(S)-1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin- 3-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.321	(S)-1-/sopropilsulfonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.322	(S)-1-etilsulfonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.323	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.324	(S)-1-/so-propoxicarbonil-pirrolidin-3- il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.325	1-etoxicarbonil-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.326	1-iso-propoxicarbonil-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.327	1-(etilsulfonil)-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.328	1-(propilsulfonil)-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.329	1-(isopropilsulfonil)-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.330	1-(etilsulfonil)-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.331	1-(isopropilsulfonil)-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.332	1-(propilsulfonil)-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.333	1-etoxicarbonil-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.334	1-iso-propoxicarbonil-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.335	(S)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.336	(R)-1-(dimetilsulfonil)-[(S)-5- hidroxil]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.337	(S)-1-(N ² -ciano-N ¹ , N ¹ -dimetiamidino)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.338	(S)-1-(dimetilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.339	(S)-1-(dimetilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.340	(S)-[1-dimetilaminosulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.341	(S)-[1-metoxicarbonil-(S)-2- metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.342	(S)-[1-dimetilaminosulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.343	(S)-[1-metoxicarbonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.344	1-[(N-metoxietil-N-metil)-aminosulfonil]-piperidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.345	1-[(N-metoxietil-N-metil)-aminosulfonil]-piperidin-4-il	O	piridin-3-il
14.346	(R)-1-dimetilsulfonil-pirrolidin-4-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.347	(R)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il	CH ₂ -O	piridin-3-il
14.348	(R)-1-dimetilsulfonil-pirrolidin-4-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.349	(R)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-4-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.350	(R)-1-(dimetilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metoxi-piridin-3-il
14.351	(S)-1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.352	(S)-1-/so-propilsulfonil-Pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.353	(S)-1-etilsulfonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.354	(S)-1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.355	(S)-1-/so-propoxycarbonil-pirrolidin-3-il	CH ₂ -O	6-metil-piridin-3-il
14.356	(R)-[(R)-3-metoxi]-piperidin-5-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.357	(S)-1-(etilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.358	(S)-1-(dimetilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.359	(S)-1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.360	(S)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.361	(S)-1-etoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.362	(S)-1-/so-propoxycarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.363	(S)-1-(etilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.364	1-(dimetilsulfonil)-4-metoxi-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.365	(S)-1-(isopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.366	(R)-[(S)-4-metoxi]-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.367	(S)-1-(propilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.368	(S)-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.369	(R)-1-(dimetilsulfonil)-[(S)-4-metoxi]-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.370	(S)-1-etoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.371	(R)-[(S)-4-metoxi]-1-metoxicarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.372	(S)-1-/so-propoxycarbonil-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il

(continuación)

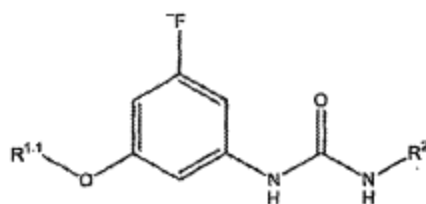
	R ^{1.1}	X	R ²
14.373	(R)-[1-dimetilaminosulfonil-(R)-3-metoxi]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.374	(R)-[(R)-3-metoxi-1-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.375	(R)-[1-/so-propilsulfonil-(R)-3-metoxi]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.376	(R)-[(R)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)]-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.31	(S)-1-etoxisulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.378	(S)-1-etoxisulfonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.379	(S)-1-propoxisulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.380	(S)-1-propoxisulfonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.381	(R)-1-/so-propilsulfonil-[(S)-2-metoxietil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.382	(R)-[(S)-2-dimetilaminocarbonil-1-dimetilaminosulfonil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.383	(R)-[1-dimetilaminocarbonil-(S)-2-dimetilaminosulfonil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.384	(R)-[1-dimetilaminocarbonil-(S)-2-dimetilaminosulfonil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.385	(R)-[(S)-2-dimetilaminosulfonil-1-metoxicarbonil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.386	(S)-1-ciclopropilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.387	(S)-1-ciclopropilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.388	(R)-[1-ciclopropilsulfonil-(R)-3-metoxi]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.389	(R)-[1-etilsulfonil-(R)-3-metoxi]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.390	(R)-1-etilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.391	(R)-1-propilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.392	(R)-1-ciclopropilsulfonil-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.393	(R)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	piridin-3-il
14.394	(R)-1-(ciclopropilsulfonil)-piperidin-3-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.395	azepan-4-il	O	piridin-3-il
14.396	1-dimetilsulfonil-azepan-4-il	O	piridin-3-il
14.397	1-metoxicarbonil-azepan-4-il	O	piridin-3-il
14.398	(R)-[1-etilsulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il
14.399	(R)-[1-ciclopropilsulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	piridin-3-il

(continuación)

	R ^{1.1}	X	R ²
14.400	(R)-[1-etilsulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il
14.401	(R)-[1-ciclopropilsulfonil-(S)-2-metoximetil]-pirrolidin-4-il	O	6-metil-piridin-3-il

Ejemplo 15**Otros compuestos de Fórmula I (ejemplos comparativos)**

5 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 11:



Fórmula 11

	R ^{1.1}	R ²
15.1	Piridinil	Fluorofenil
15.2	Piridinil	Metilfenil
15.3	Piridinil	Fenil
15.4	Piridinil	Dimetilacetamido-fenil-
15.5	Piridinil	Etoxicarbonil-piridinil-
15.6	Piridinil	Etilenedioxi-fenil-
15.7	Piridinil	Imidazolil-

(continuación)

	R ^{1.1}	R ²
15.8	Piridinil	Hidroxifenil-
15.9	Piridinil	Pirrolidin-1-il-piridinil-
15.10	Piridinil	(2,6-Dimetil-morfolin-4-il)-piridinil-
15.11	Piridinil	(Piridin-2-ilsulfanil)-piridinil-
15.12	Piridinil	Quinolínil-
15.13	Piridinil	3,4-Dimetil-isoxazolil-
15.14	Piridinil	Etoxicarbonil-imidazolil-
15.15	Piridinil	4-Acetilamino-piridinil-
15.16	Piridinil	Trifluorometil-piridinil-
15.17	Piridinil	Carbamoil-fenil-
15.18	Piridinil	(1-Hidroxi-etil)-fenil-
15.19	Piridinil	(2-Oxo-imidazolidin-1-il)-piridinil-
15.20	Piridinil-	(2-Hidroxi-etilamino)-piridinil-
15.21	Piridinil	(2-Hidroxi-etoxi)-piridinil-
15.22	Piridinilmetil-	Metoxifenil-
15.23	Piridinil-	Hidroximetil-oxazolil-
15.24	Piridinil	Metoximetil-isoxazolil-
15.25	Fluoropiridinil-	Metoxifenil-
15.26	Piridinil-	Dimetoxifenil-
15.27	Piridinil-	Dimetoxipiridinil-
15.28	Piridinil-	Piridinil
15.29	Piridinil-	Isoxazolil-
15.30	Piridinil-	1H-Pirazolil-
15.31	Piridinil-	Fluoro-cloro-fenil-
15.32	Piridinil-	Cloro-metoxi-fenil-
15.33	Piridinil-	Cloro-metil-fenil-
15.34	Piridinil-	Fluoro-metoxi-fenil-
15.35	Piridinil-	Metilsulfanil-fenil-
15.36	Piridinil-	Acetilfenil-
15.37	Piridinil-	Metil-metoxifenil-
15.38	Piridinil-	Metoxifenil-
15.39	Piridinil-	Metoxipiridinil-

(continuación)

	R ^{1.1}	R ²
15.40	Piridinil-	[1,2,4]Tiadiazolil-
15.41	Piridinil-	[1,3,4]Tiadiazolil-
15.42	Piridinil-	Metilcarbamoil-fenil-
15.43	Piridinil-	Tiazolil-
15.44	Piridinil-	Etilsulfanil-[1,3,4]tiadiazolil-
15.45	Piridinil-	Cianofenil-
15.46	Piridinil-	Carbamoil-fenil-
15.47	Piridinil-	Pirazinil-
15.48	Piridinil-	Metoxicarbonil-fenil-
15.49	Piridinil-	Hidroximetil-fenil-
15.50	2-Piridiniletíl-	Metoxi-fenil-
15.51	Piridinil-	Hidroxietil-fenil-
15.52	Piridinil-	Cianopiridinil-
15.53	Piridinil-	Piridinil-
15.54	Piridinil-	5-Metil-isoxazolil-
15.55	Piridinil	3-Metil-isoxazolil-
15.56	Piridinil-	Etoxi-piridinil-
15.57	Piridinil-	Carboxi-fenil-
15.58	Acetilfenil-	Piridinil-
15.59	Piridinil-	Metilenedioxifenil-
15.60	3-Piridinilprop-2-il-	Piridinil-
15.61	Piridinilmetil-	Piridinil-
15.62	Piridinilmetil-	Piridinil-
15.63	3-Piridinilprop-2-il-	Hidroxifenil
15.64	Hidroxetilfenil-	Hidroxifenil-
15.65	1-Piridinil-etil-	Hidroxifenil-
15.66	1-Metoxi-prop-2-il-	Metoxipiridinil-
15.67	1-Metoxi-prop-2-il	Piridinil-
15.68	Tetrahidrofuranil-	Metoxipiridinil-
15.69	Piridinilmetil-	Hidroxifenil-
15.70	Tetrahidrofuranil-	Piridinil
15.71	Piridinil-	Hidroxifenil-
15.72	Piridinil-	Metilcarbamoil-fenil-

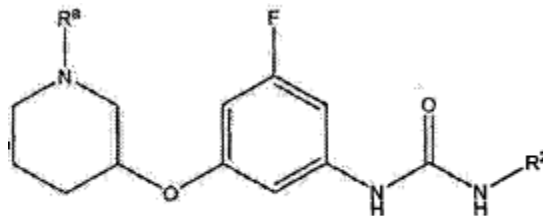
(continuación)

	R ^{1.1}	R ²
15.73	Piridinil-	Hidroxiopropil-fenil-
15.74	Hidroximetil-fenil-	Metoxifenil-
15.75	Piridinil-	5-Ciclopropil-[1,3,4]tiadiazolil-
15.76	Acetilfenil-	Metoxifenil-
15.77	Piridinil-	Carbamoilpiridinil-
15.78	Piridinil-	Pirimidinil-
15.79	Piridinil-	3-Metil-isotiazolil-
15.80	Hidroximetil-fenil-	Piridinil-
15.81	1-Hidroxietil-fenil-	Piridinil-
15.82	1-Piridiniletil-	Piridinil-
15.83	Piridinil-	Diclorofenil-
15.84	Piridinil-	Acetilfenil-
15.85	Piridinil-	Metoxifenil-
15.86	Piridinil	Dimetilamino-fenil-
15.87	Piridinil	Morfolin-4-il-piridinil-

Ejemplo 16

Otros compuestos de Fórmula I (en los que los ejemplos 16.02-16.06, 16.09, 16.11, 16.17, 16.19, 16.20, 16.22, 16.25, 16.30, 16.38, 16.39, 16.41, 16.47, 16.48, 16.50, 16.51, 16.54 y 16.58-16.60 son ejemplos comparativos)

5 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 16:



Fórmula 16

	R ^a	R ²
16.01	Acetil-	Piridazinil-
16.02	Acetil-	Metilpiridazinil-
16.03	Acetil-	Metoxipiridazinil-
16.04	acetil-	Metoxipirimidinil-
16.05	Acetil-	Metilpirimidinil-
16.06	Acetil-	Pirimidinil-
16.07	N'-Ciano-N,N-dimetil-carbamimidoil-	Metilpiridinil-

(continuación)

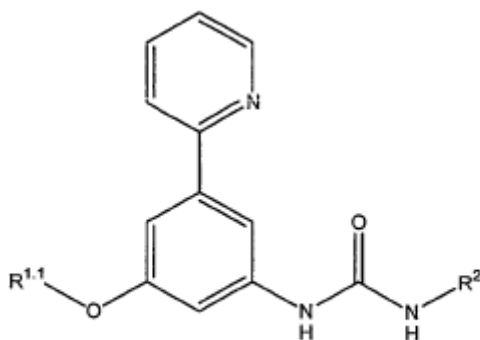
	R ^a	R ²
16.08	N'-Ciano-N,N-dimetil -carbamimidoil-	Piridinil-
16.09	Etilcarbomil-	Metoxifenil-
16.10	Metoxicarbonil-	Metoxifenil-
16.11	Etilcarbamoil-	Metilpiridinil-
16.12	2-Metoxiacetil-	Metoxifenil-
16.13	Acetil-	Acetilpiridinil-
16.14	Dimetilcarbamoil	Piridinil-
16.15	Dimetilcarbamoil-	Metoxipiridinil-
16.16	Acetil-	Piridinil-
16.17	Acetil-	Cianopiridinil-
16.18	Acetil-	Piridinil-
16.19	Acetil-	1-Hidroxietil-piridinil-
16.20	Metoxicarbonil-	Cianopiridinil-
16.21	Acetil-	Metoxipiridinil-
16.22	Acetil-	Metilsulfanilpiridinil--
16.23	Acetil-	Trifluorometil-piridinil--
16.24	Metoxicarbonil-	Piridinil-
16.25	Dimetilcarbamoil-	Cianopiridinil-
16.26	Metoxicarbonil-	Metoxipiridinil-
16.27	Metoximetilcarbonil-	Piridinil-
16.28	Metilsulfonil-	Piridinil-
16.29	Dimetilcarbamoil-	Metoxipiridinil-
16.30	Etilcarbamoil-	Piridinil-
16.31	Dimetilcarbamoil-	Piridinil-
16.32	Propionil-	Metoxipiridinil-
16.33	Isobutiril-	Metoxifenil-
16.34	Propionil-	Metoxifenil-
16.35	Metilsulfonil-	Metoxifenil-
16.36	Metilsulfonil-	Metoxipiridinil-
16.37	Metoxicarbonil-	(Acetilamino-metil)piridinil-
16.38	Dimetilcarbamoil	Carbamoil-
16.39	Metilsulfonil-	Cianopiridinil-

(continuación)

	R ^a	R ²
16.40	Metilsulfonil-	Metoximetilpiridinil
16.41	Acetil-	Metilcarbamoilmetil-piridinil-
16.42	Acetil-	Etilpiridinil-
16.43	Acetil-	Metilpiridinil-
16.44	Propionil-	Piridinil-
16.45	Dimetilcarbamoil-	Metoximetil-piridinil-
16.46	Metoxicarbonil-	Metoximetil-piridinil-
16.47	Acetil-	(Acetilamino-metil)piridinil-
16.48	Dimetilcarbamoil-	(Acetilamino-metil)piridinil-
16.49	Acetil-	Metoximetil-piridinil-
16.50	Metilsulfonil--	Carbamoilpiridinil-
16.51	Acetil-	Carbamoil-piridinil-
16.52	Dimetilcarbamoil-	Metilpiridinil
16.53	Metilsulfonil-	Piridinil-
16.54	Acetil	Carbamoil-metil-piridinil-
16.55	Metoxicarbonil-	Metilpindinil-
16.56	Metilsulfonil-	Metilpiridinil-
16.57	Metilsulfonil-	Metoxipiridinil-
16.58	Metoxicarbonil-	Carbamoilpiridinil-
16.59	4-hidroxi-piperidin-1-carbonil-	Metilpiridinil-
16.60	4-Etoxicarbonil-piperidin-1-carbonil	Metilpiridinil-

Ejemplo 17**Otros compuestos de Fórmula I** (ejemplos comparativos)

5 De forma similar, siguiendo los procedimientos ilustrados en los Ejemplos 1 a 4 y con respecto a los Esquemas de Reacción 1 a 5, se obtuvieron los siguientes compuestos correspondientes a la Fórmula 17:



Fórmula 17

	R1.1	R ²
17.01	Piridinil	Metoxifenil-
17.02	Piridinil	Fenil
17.03	Piridinil	Metoxifluorofenil-
17.04	Piridinil	Dimetoxifenil-
17.05	Piridinil	Fluorofenil-
17.06	Piridinil	Metilsulfanilfenil-
17.07	Piridinil	Dimetoxipiridinil-
17.08	Piridinil	Acetilfenil-
17.09	Piridinil	Metoxipiridinil
17.10	Piridinil	Piridinil
17.11	Piridinil	Fluoropiridinil
17.12	Piridinil	Metoxifenil
17.13	Piridinil	Flurochlorofenil-
17.14	Piridinil	Dimetilaminofenil-
17.15	Piridinil	Clorometoxifenil-
17.16	Piridinil	Isoxazolil-
17.17	Piridinil	1H-Pirazolil-
17.18	Piridinil	Cloropiridinil-
17.19	Piridinil	Pirimidinil
17.20	Piridinil	Metilfenil

Ejemplo 18

Ensayos de identificación de diana

- 5 **Ensayos de especificidad:** La especificidad de un compuesto por la miosina cardíaca se evalúa comparando el efecto del compuesto sobre la ATPasa estimulada por actina en un panel de isoformas de miosina: músculo cardíaco, esquelético y liso, a una única concentración de compuesto 50mM.

Ensayos con miofibrillas: Para evaluar el efecto de los compuestos sobre la actividad ATPasa de la miosina cardíaca de longitud completa en el contexto del sarcómero nativo, se realizan ensayos de miofibrillas adelgazadas.

Se obtienen miofibrillas cardíacas de rata homogeneizando tejido cardíaco de rata en presencia de detergente. Dicho tratamiento elimina las membranas y la mayoría de las proteínas citoplásmicas solubles, pero deja intacto el aparato acto-miosina del sarcómero cardíaco. Las preparaciones con miofibrillas conservan la capacidad para hidrolizar ATP de un modo controlado con Ca^{++} . Las actividades ATPasa de dichas preparaciones con miofibrillas en presencia y ausencia de compuestos se analizan a concentraciones de Ca^{++} , dando un 50 % y 100 % de una tasa máxima.

Ejemplo 19

Modelo in vitro de modulación de la ATPasa de miosina cardíaca dependiente de la dosis

Las respuestas a las dosis se miden usando un ensayo de ATPasa acoplado a piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa tamponado con calcio, que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales del ensayo): Potassium 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 quinasa (4 U/ml), lactato deshidrogenasa (8 U/ml), y antiespumante (90 ppm). El pH se ajusta a 6,80 a 22 °C mediante la adición de hidróxido potásico. Los niveles de calcio se controlan mediante un sistema tampón que contiene EGTA 0,6M a varias concentraciones de calcio para conseguir una concentración de calcio libre de 1×10^{-4} M to 1×10^{-6} M.

Los componentes proteicos específicos de este ensayo son el subfragmento-1 de la miosina cardíaca bovina (normalmente 0,5 μM), actina cardíaca bovina (14 μM), tropomiosina cardíaca bovina (normalmente 3 μM), y troponina cardíaca bovina (normalmente 3-8 μM). Las concentraciones exactas de tropomiosina y t-troponina se determinan de forma empírica mediante titulación para alcanzar una diferencia máxima en la actividad de la ATPasa cuando se mide en presencia de EGTA 1 mM frente a la medida en presencia de CaCl_2 0,2 mM. La concentración exacta de miosina en el ensayo también se determina de forma empírica mediante titulación para alcanzar una tasa de hidrólisis de ATP deseada. Esto varía entre preparaciones proteicas debido a las variaciones en la fracción de moléculas activas en cada preparación.

Normalmente las respuestas a las dosis de compuestos se miden a la concentración de calcio correspondiente al 50 % de la actividad ATPasa máxima (pCa_{50}), por lo que se realiza un experimento preliminar para analizar la respuesta de la actividad ATPasa a las concentraciones de calcio libre en el intervalo de 1×10^{-4} M to 1×10^{-8} M. Posteriormente, la mezcla del ensayo se ajusta a la pCa_{50} (normalmente 3×10^{-7} M). Los ensayos se realizan preparando primero una serie de diluciones del compuesto de prueba, cada uno con una mezcla de ensayo que contiene Pipes de potasio, MgCl_2 , BSA, DTT, piruvato quinasa, lactato deshidrogenasa, subfragmento-1 de miosina, antiespumante, EGTA, CaCl_2 y agua. El ensayo se inicia añadiendo un volumen igual de una solución que contiene Pipes de potasio, MgCl_2 , BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespumante y agua. La hidrólisis de ATP se monitoriza mediante absorbancia a 340 nm. La curva resultante de respuesta a la dosis se ajusta mediante la ecuación de 4 parámetros $y = \text{Inferior} + ((\text{Superior}-\text{Inferior}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$. La $\text{AC}_{1.4}$ se define como la concentración a la cual la actividad de ATPasa es 1,4 veces mayor que lo inferior de la curva de la dosis.

Ejemplo 20

Ensayos con miocitos

20A. Preparación de miocitos de rata del ventrículo cardíaco adulto Ratas Sprague-Dawley macho adultas se anestesian con una mezcla de gas isoflurano y oxígeno. Los corazones se extirpan con rapidez, se lavan y se introduce una cánula en la aorta ascendente. Se inicia perfusión retrógrada continua en los corazones a una presión de perfusión de 60 cm H_2O . Los corazones se perfunden primero con una solución de Krebs nominalmente sin Ca^{2+} de la composición siguiente: 110 mM NaCl, 2,6 mM KCL, 1,2 mM KH_2PO_4 7 H_2O , 1,2 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 2,1$ mM NaHCO_3 , 11 mM glucosa y 4 mM Hepes (todos de Sigma). Este medio no se recircula y se introduce continuamente gas O_2 . Tras aproximadamente 3 minutos, el corazón se perfunde con tampón de Krebs modificado suplementado con 3,3 % de colagenasa (169 $\mu\text{g}/\text{mg}$ actividad, Clase II, Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ) y una concentración final de calcio de 25 μM hasta que el corazón quede lo bastante pálido y blando. Se extrajo la cánula del corazón, se desecharon las aurículas y los vasos, y los ventrículos se cortan en pequeñas piezas. Los miocitos se dispersa mediante agitación suave del tejido ventricular en Krebs que contiene colagenasa antes de forzarlo suavemente a través de una malla de nylon de 200 μm en un tubo de 50 cc. Los miocitos resultantes se resuspenden en solución de Krebs modificada que contiene calcio 25 μM . Los miocitos se hacen tolerantes a calcio mediante la adición de una solución de calcio (reserva 100 μM) a intervalos de 10 minutos hasta alcanzar una concentración de calcio de 100 mM. Tras 30 minutos, se desecha el sobrenadante y a las células se añaden 30-50 ml de tampón Tyrode (137 mM NaCl, 3,7 mM KCL, 0,5 mM MgCl_2 , 11 mM glucosa, 4 mM Hepes y 1,2 mM CaCl_2 , pH 7,4). Las células se mantienen durante 60 min a 37 °C antes de iniciar los experimentos y se usan en 5 horas desde el aislamiento. Las preparaciones de las células solo se usan si las células pasan primero los criterios de CC respondiendo a un patrón (> 150 % del basal) e isoproterenol (ISO; > 250 % del basal). Adicionalmente, solo las células cuya contractilidad basal está entre 3 y 8 % se usan en los experimentos siguientes.

20B. Experimentos de contractilidad del miocito ventricular adulto. Alícuotas de tampón Tyrode que contienen miocitos se introducen en cámaras de perfusión (serie RC-27NE; Warner Instruments) completas con plataformas de

calentamiento. Se deja que los miocitos se fije,, las cámaras se calientan hasta 37 °C y las células se perfunden después con tamón Tyrode a 37 °C. Los miocitos se estimulan en campo a 1 Hz con electrodos de platino (20 % por encima del umbral). Solo las células que tienen claras estrías y son quiescentes antes de la aplicación del ritmo se usan para los experimentos de contractilidad. Para determinar la contractilidad basal se obtienen imágenes de los miocitos a través de un objetivo de 40 aumentos y usando una cámara con dispositivo acoplado a carga de velocidad de marco variable (60-240 Hz), las imágenes se digitalizan y se muestran en una pantalla de ordenador a una velocidad de la muestra de la muestra de 240 Hz. [El Marco, marcador mio, adquisición y software de análisis para la contractilidad celular están disponibles en IonOptix (Milton, MA).] Tras un periodo mínimo de contractilidad basal de 5 minutos, se perfunden los compuestos de prueba (0,01 -15 μ M) sobre los miocitos durante 5 minutos. Después de este tiempo se perfunde tampón Tyrode para determinar las características de lavado del compuesto. Usando la estrategia de detección límite, la contractilidad de los miocitos y las velocidades de contracción y relajación se registran de un modo continuo.

20C. Análisis de la contractilidad: Se analizan tres o más miocitos individuales por compuesto usando dos o más preparaciones de miocitos diferentes. Para cada célula, se realiza la media y se comparan veinte o más transitos de contractilidad en el momento basal (definido como 1 min antes de la infusión del compuesto) y después de la adición del compuesto. Estos transitorios medios se analizan para determinar cambios en la longitud diastólica y usar el programa de análisis Ionwizard (IonOptix), se determinan el acortamiento fraccional (% de disminución en la longitud diastólica) y las velocidades máximas de contracción y relajación (μ m/s). El análisis de células individuales se combina. El incremento del acortamiento fraccional sobre el basal indica la potenciación de la contractilidad de los miocitos.

20D. Análisis transitorio de calcio: *Carga de Fura/ng:* Se disuelve Fura 2 (Molecular Probes) en células permeables en cantidades iguales de pluronic (Mol Probes) y FBS durante 10 min a TA. Se prepara una solución madre de Fura 1 μ M en tampón Tyrode que contiene probenecida 500 mM (Sigma). Para cargar las células, esta solución se añade a los miocitos a TA. Tras 10 minutos, se elimina el tampón, las células se lavan con Tyrode que contiene probenecida y se incuban a TA durante 10 minutos. Este lavado e incubación se repiten. La contractilidad silultánea y las mediciones de calcio se determinan en un plazo de 40 minutos desde la carga.

Formación de imágenes: Un compuesto de prueba se perfunde en las células. La contractilidad simultánea y las proporciones transitorias del calcio se determinan en el momento basal y tras la adición del compuesto. Se obtienen imágenes digitalizadas y la contractilidad se determina como se ha descrito anteriormente usando un filtro rojo en el recorrido de la luz para evitar interferencias con las mediciones de calcio fluorescente. La adquisición, software de análisis y hardware para el análisis del tránsito del calcio se obtienen en IonOptix. La instrumentación para la medición de la fluorescencia incluye una lámpara de arco de xenón y una fuente de luz de excitación dual Hyperswitch que alterna entre 340 y 380 longitud de onda a 100 HZ bygalvo-driven mirror. Una guía lumínica cargada de líquido libera la luz de excitación dual al microscopio y se determina la emisión de fluorescencia usando un tubo fotomultiplicador (PMT). La interfaz del sistema de fluorescencia enruta la señal PMT y las proporciones se registran usando el programa de adquisición IonWizard.

Análisis: Para cada célula se realizaron las medias y se compararon diez o más transitos de proporción de calcio y contractilidad en el momento basal y tras la adición del compuesto. Estos transitorios medios de la contractilidad se analizan usando el programa de análisis Ionwizard para determinar los cambios en la longitud diastólica y el acortamiento fraccional (% de disminución en la longitud diastólica). Los transitorios medios de la proporción de calcio se analizan usando el programa de análisis Ionwizard para determinar los cambios en las proporciones diastólica y sistólica y el 75 % del tiempo con respecto al basal (T_{75}).

20E. Durabilidad: Para determinar la durabilidad de la respuesta se expuso a los miocitos a un compuesto de prueba durante 25 minutos, seguido de un periodo de lavado de 2 minutos. La respuesta de contractilidad se compara a 5 y 25 minutos tras la infusión del compuesto.

20F. Potencial umbral: Los miocitos se estimulan en campo a una tensión de aproximadamente el 20 % del umbral anterior. En estos experimentos,, la tensión umbral (tensión mínima par poner en marcha una célula) se determina de forma empírica, la célula está en marcha a dicho umbral y después se infunde el compuesto de prueba. Después de que la actividad del compuesto esté en equilibrio, la tensión se disminuye durante 20 segundos y después se reinicia. La alteración de los canales de calcio corresponde a incrementar o disminuir el potencial acción umbral.

20G. Frecuencia Hz: La contractilidad de los miocitos se determina a 3 Hz, del siguiente modo: A un punto de tiempo basal de 1 min, seguido de la perfusión del compuesto de prueba durante 5 min, seguido de un lavado de 2 minutos. Una vez que la contractilidad celular ha retornado completamente al valor basal, la frecuencia Hz disminuye a 1. Después de un periodo de aclimatación inicial, la célula es expuesta al mismo compuesto. Como esta especie, la rata exhibe una frecuencia de fuerza negativa a 1 Hz, a 3 Hz la FS de la célula debería ser menor, pero la célula todavía respondería incrementando su acortamiento fraccional en presencia del compuesto.

207H. Aditivo con isoproterenol: Para demostrar que un compuesto actúa a través de un mecanismo diferente que el estimulante adrenérgico isoproterenol, las células se cargan con fura-2 y se determinan la medición simultánea de la contractilidad y las proporciones de calcio. Los miocitos son expuestos secuencialmente con 5 mm de un compuesto

de prueba, tampón, isoproterenol 2 nM, tampón y una combinación de un compuesto de de prueba e isoproterenol.

Ejemplo 21

Modelo *in vitro* de modulación de la ATPasa de miosina cardíaca dependiente de la dosis

5 Miosinas cardíacas bovinas y de rata se purifican de los respectivos tejidos cardíacos. Las miosinas de músculo esquelético y liso usadas en los estudios de especificidad se purifican de músculo esquelético de conejo y de mollejas de pollo, respectivamente. Todas las miosinas usadas en los ensayos se convierten en una forma soluble de una sola cabeza (S1) mediante proteólisis limitada con quimiotripsina. Otros componentes sarcoméricos: completo de troponina, tropomiosina y actina se purifican de corazones bovinos (sarcómero cardíaco) o músculo pectoral de pollo (sarcómero esquelético).

10 La actividad de las miosinas se monitoriza midiendo las tasas de hidrólisis de ATP. La ATPasa de la miosina es activada muy significativamente por los filamentos de actina. El recambio del ATP se detecta en un ensayo enzimático acoplado usando piruvato quinasa (PK) y lactato deshidrogenasa (LDH). En este ensayo, cada ADP producido como resultado de la hidrólisis de ATP se recicla en ATP mediante la PK con una oxidación simultánea de la molécula de NADH por la LDH. La oxidación de NADH se puede monitorizar de forma conveniente mediante la
15 disminución de la absorbancia a una longitud de onda de 340 nm.

Las respuestas a las dosis se miden usando un ensayo de ATPasa acoplado a piruvato quinasa y lactato deshidrogenasa tamponado con calcio, que contiene los siguientes reactivos (las concentraciones expresadas son las concentraciones finales del ensayo): Potassium PIPES (12 mM), MgCl₂ (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato quinasa (4 U/ml), lactato deshidrogenasa (8 U/ml), y
20 antiespumante (90 ppm). El pH se ajusta a 6,80 a 22 °C mediante la adición de hidróxido potásico. Los niveles de calcio se controlan mediante un sistema tampón que contiene EGTA 0,6M a varias concentraciones de calcio para conseguir una concentración de calcio libre de 1×10^{-4} M to 1×10^{-8} M.

Los componentes proteicos específicos de este ensayo son el subfragmento 1 de la miosina cardíaca (normalmente 0.5 μM), actina cardíaca bovina (14 μM), tropomiosina cardíaca bovina (normalmente 3 μM) y troponina cardíaca
25 bovina (normalmente 3-8 μM). Las concentraciones exactas de tropomiosina y t-troponina se determinan de forma empírica mediante titulación para alcanzar una diferencia máxima en la actividad de la ATPasa cuando se mide en presencia de EGTA 1 mM frente a la medida en presencia de CaCl₂ 0,2 mM. La concentración exacta de miosina en el ensayo también se determina de forma empírica mediante titulación para alcanzar una tasa de hidrólisis de ATP deseada. Esto varía entre preparaciones proteicas debido a las variaciones en la fracción de moléculas activas en
30 cada preparación.

Normalmente las respuestas a las dosis de compuestos se miden a la concentración de calcio correspondiente al 50 % de la actividad ATPasa máxima (pCa_{50}), por lo que se realiza un experimento preliminar para analizar la respuesta de la actividad ATPasa a las concentraciones de calcio libre en el intervalo de 1×10^{-4} M to 1×10^{-8} M. Posteriormente, la mezcla del ensayo se ajusta a la pCa_{50} (normalmente 3×10^{-7} M). Los ensayos se realizan preparando primero una
35 serie de diluciones del compuesto de prueba, cada uno con una mezcla de ensayo que contiene Pipes de potasio, MgCl₂, BSA, DTT, piruvato quinasa, lactato deshidrogenasa, subfragmento-1 de miosina, antiespuma, EGTA, CaCl₂ y agua. El ensayo se inicia añadiendo un volumen igual de una solución que contiene Pipes de potasio, MgCl₂, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespuma y agua. La hidrólisis de ATP se monitoriza mediante absorbancia a 340 nm. La curva resultante de respuesta a la dosis se ajusta mediante la ecuación de 4
40 parámetros $y = \text{Inferior} + ((\text{Superior}-\text{Inferior}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Hill}})))$. La AC_{1.4} se define como la concentración a la cual la actividad de ATPasa es 1,4 veces mayor que lo inferior de la curva de la dosis.

La capacidad de un compuesto para activar la miosina cardíaca se evalúa mediante el efecto del compuesto sobre la ATPasa estimulada por la actina del subfragmento S1. Los filamentos de actina en el ensayo están decorados con troponina y tropomiosina y la concentración de Ca⁺⁺ se ajusta a un valor que daría lugar al 50 % de la activación
45 máxima. La S1 ATPasa se mide en presencia de una serie de diluciones del compuesto. La concentración del compuesto requerida para una activación del 40 % por encima de la tasa de ATPasa medida en presencia de control (volumen equivalente de DMOS) se indica como AC₄₀.

Ejemplo 22

Ensayo de acortamiento fraccional *in vivo*

50 22A. Animales. Se usan ratas Sprague Dawley macho de Charles River Laboratories (275 - 350 g) para estudios de eficacia de bolos y de infusión. Los animales con insuficiencia cardíaca se describen más adelante. Se enjaulan dos por jaula y tienen acceso a alimentos y agua *ad libitum*. Existe un mínimo de tres días de aclimatación antes de los experimentos.

55 22B. Ecocardiografía. Se anestesió a los animales con isoflurano y se mantuvieron en un plano quirúrgico a lo largo del procedimiento. La temperatura corporal central se mantiene a 37 °C usando una almohadilla calentadora. Una vez anestesiados, se afeita a los animales y se les aplico un eliminador de pelo para retirar todos los restos de pelaje

del área torácica. El área torácica se frota además con ETOH al 70 % y se aplica el gel para ultrasonidos. Usando un sistema de ultrasonidos GE System Vingmed (General Electric Medical Systems), se coloca una sonda de 10 MHz en la pared torácica y las imágenes se adquieren en el eje corto a nivel de los músculos papilares. Se toman imágenes 2D en modo M del ventrículo izquierdo antes y después de la inyección del bolo o infusión. El acortamiento fraccional in vivo (diámetro telediastólico- diámetro tele sistólico)/diámetro telediastólico x 100) se determina mediante análisis de las imágenes en modo M usando el programa de software GE EchoPak.

22C. Eficacia del bolo y la infusión. Para los protocolos de bolos e infusión se determina el acortamiento fraccional usando la ecocardiografía como se ha descrito anteriormente. Para los protocolos de bolos e infusión se toman cinco imágenes en modo M previas a la dosis a intervalos de 30 segundos antes de la inyección del bolo o la inusión de los compuestos. Tras la inyección, se toman imágenes en modo M a intervalos de 1 minuto y de cinco minutos, después hasta 30 minutos. La inyección del bolo (0,5-5 mg/kg) o la infusión se realizan a través de un catéter introducido en la vena de la cola. Los parámetros de infusión se determinan a partir de los perfiles farmacocinéticos de los compuestos. Para infusión, los animales recibieron una dosis de carga de 1 minuto seguida inmediatamente por una dosis de infusión de 29 minutos través de un catéter introducido en la vena de la cola. La dosis de carga se calcula determinando la concentración diana x el volumen de distribución en el equilibrio. La concentración de la dosis de mantenimiento se determina tomando la concentración diana x el aclaramiento. Los compuestos se formulan en 25 % de vehículo cavitron para los protocolos de bolos e infusión. Se toman muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de los compuestos.

Ejemplo 23

Hemodinámica en animales normales y con insuficiencia cardíaca

Se anestesió a los animales con isoflurano y se mantuvieron en un plano quirúrgico a lo largo del procedimiento y después se les afeitó en preparación de la introducción del catéter. Se realiza una incisión en la región del cuello y se limpia y aísla la arteria carótida derecha. SE INTRODUCE EN la arteria carótida derecha un catéter de presión MillarMicro-tip de 2 french (Millar Instruments, Houston, TX) y se atraviesa la aorta hacia el ventrículo izquierdo. Las lecturas de la presión telediastólica, $\max + / - dp/dt$, y las presiones sistólicas y la frecuencia cardíaca se determinan de forma continua mientras se infunde compuesto o vehículo. Las mediciones se registran y analizan usando un PowerLab y el programa de software Chart 4 (ADInstruments, Mountain View, CA). Se realizan mediciones de la hemodinámica a una concentración de infusión determinada. Se toman muestras de sangre para determinar la concentración en plasma de los compuestos.

Ejemplo 24

Oclusión de la arteria coronaria izquierda e insuficiencia cardíaca

24A. Animales. En este experimento se usan ratas macho Sprague-Dawley CD (220-225 g; Charles River). Los animales tienen acceso libre al agua y a pienso normal para roedores en condiciones de laboratorio estándar. La temperatura ambiente se mantiene a 20-23 °C y la iluminación del cuarto es un ciclo de luz/oscuridad de 12/12 horas. Los animales se aclimatan en el ambiente del laboratorio de 5 a 7 días antes del estudio. Los animales se dejan en ayunas durante la noche previa a la cirugía.

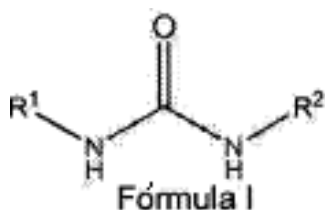
24B. Procedimiento de oclusión. Se anestesió a los animales con ketamina/xilazina (95 mg/kg y 5 mg/kg) y se les intubó con un catéter intravenoso modificado de 14-16 gauge. El nivel de anestesia se comprueba mediante punción en el dedo de la pata. La temperatura corporal central se mantiene a 37 °C usando una almohadilla calentadora. El área quirúrgica se pinza y limpia. Se coloca al animal en posición de decúbito lateral derecho e inicialmente se colocó un ventilador con una presión inspiratoria máxima de 10-15 cm H₂O y una frecuencia respiratoria de 60-110 respiraciones/min, se libera 100 % de O₂ en los animales a través del ventilador. El sitio quirúrgico se frota con un paño quirúrgico y alcohol. Se realiza una incisión sobre la caja torácica en el 4^o-5^o espacio intercostal. Se diseccionan los músculos subyacentes con cuidado de evitar la vena torácica lateral y dejar expuestos los músculos intercostales. Se entra en la cavidad torácica a través del 4^o-5^o espacio intercostal y la incisión se expande para permitir la visualización del corazón. Se abre el pericardio para exponer el corazón. Alrededor de la arteria coronaria izquierda se pasa una sutura de seda de 6.0, cerca de su origen, que está en contacto con el margen izquierdo del cono pulmonar, a aproximadamente 1 mm desde la inserción del apéndice auricular izquierdo. Se ocluye la arteria coronaria izquierda atando el hilo de sutura alrededor de la arteria ("LCO"). Los animales para simulación se tratan del mismo modo, pero la sutura no se ata. La incisión se cierra en tres capas. Se ventila a la rata hasta que puede respirar por sí misma. Se extuba a las ratas y dejan recuperar en un almohadilla de calentamiento. Los animales reciben buprenorfina (0,01-0,05 mg/kg SC) para analgesia postoperatoria. Una vez despiertas, son devueltas a su jaula. Se sometió a los animales a observación diaria para detectar signos de infección o estrés. Se sacrificó a los animales infectados o moribundos. Se pesa a los animales una vez a la semana.

24C. Análisis de eficacia. Aproximadamente ocho semanas después de la cirugía de infarto, se escanea a las ratas para detectar signos de infarto de miocardio usando ecocardiografía. Para los experimentos de eficacia posteriores se utilizará solo a los animales con mejor acortamiento fraccional frente a las ratas de simulación. En todos los experimentos hay cuatro grupos, simulación + vehículo, simulación + compuesto, LCL + vehículo y LCL + compuesto. A las 10-12 semanas tras el LCL, se infundió a las ratas a una concentración determinada. Como antes,

- 5 se tomaron cinco imágenes en modo M antes de la dosis y a intervalos de 30 segundos antes de la infusión de compuestos y se tomaron imágenes en modo M a intervalos de 30 segundos hasta 10 minutos y cada minuto o a intervalos de 5 minutos. El acortamiento fraccional se determina a partir de las imágenes en modo M. Las comparaciones entre el acortamiento fraccional previo a la dosis y el tratamiento con el compuesto se realizan mediante ANOVA y una prueba post-hoc Student - Newman - Keuls. Se dejó que los animales se recuperaran y en un plazo de 7-10 días de nuevo se infundieron los compuestos usando el protocolo hemodinámico para determinar los cambios hemodinámicos de los compuestos en los animales con insuficiencia cardíaca. Al final de la infusión, se sacrificó a las ratas y se determinaron los pesos de los corazones.
- 10 Cuando se analizan como se ha descrito en los Ejemplos 18-24, se demuestra que los compuestos de Fórmula I tienen la actividad deseada.

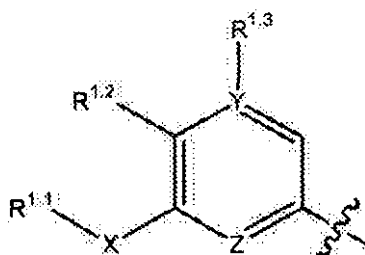
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto representado por la Fórmula (I):



en la que:

5 R^1 está representado por la Fórmula II:



X es O;

Y y Z son C;

10 $R^{1.1}$ es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo, 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente en el anillo alcoxi C_1-C_4 o alcoxilquilo C_1-C_4 , 1-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonil-piperidin-3-ilo, 1-(N^1 -azetidina-1-il- N^2 -ciano-amidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N^2 -ciano- N^1,N^1 -dimetilamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-metanosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-4-metoxi-pirrolidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonil)-5-metoximetil-pirrolidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-il-sulfonil)-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-pirrolidin-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonil-2-metoximetil-pirrolidin-4-ilo, 1-(N^1 -azetidina-1-il- N^2 -ciano-amidino)-pirrolidin-3-ilo, 1-(N^2 -ciano- N^1,N^1 -dimetilamidino)-pirrolidin-3-ilo o 1-oxo-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo.

25 $R^{1.2}$ es hidrógeno;

$R^{1.3}$ es flúor; y

30 R^2 es isooxazol-3-ilo, 5-metil-isooxazol-3-ilo, isooxazol-5-ilo, pirazol-3-ilo, pirazinilo, fenilo que tiene uno o dos sustituyentes seleccionados de: alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_4 , halo, hidroxil e hidroxialquilo C_1-C_5 ; piridin-2-ilo, piridin-3-ilo o piridin-4-ilo que tiene, opcionalmente, un sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C_1-C_5 , alcoxi C_1-C_4 , alcoxilquilo C_1-C_4 , alcoxycarbonilo C_1-C_4 , carboxi y trifluorometilo.

o un único estereoisómero, mezclas de estereoisómeros, sales farmacéuticamente aceptables, solvatos o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos.

35 2. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $R^{1.1}$ es 1-acil-pirrolidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-pirrolidin-3-ilo, 1-amidino-pirrolidin-3-ilo, 1-sulfonil-pirrolidin-3-ilo, 3-oxo-tetrahidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-acil-piperidin-3-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-amidino-piperidin-3-ilo o 1-sulfonil-piperidin-3-ilo, que opcionalmente tiene un sustituyente de anillo alcoxi C_1-C_4 o alcoxilquilo C_1-C_4 adicional.

3. El compuesto de la reivindicación 1, en el que $R^{1.1}$ es 3-acetil-piperidin-3-ilo, 1-metoxiacetil-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-piperidin-3-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-etoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-

- 5 dimetilaminocarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonyl-piperidin-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonyl)-piperidin-3-ilo, 1-(azetidina-1-ilo-sulfonyl)-piperidin-3-ilo, 1-dimetilamino-sulfonyl-piperidin-3-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-ilo-N²-ciano-amidino)-piperidin-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-piperidin-3-ilo, 1-acetil-pirrolidina-3-ilo, 1-metoxiacetil-pirrolidina-3-ilo, 1-(azetidina-1-carbonil)-pirrolidina-3-ilo, 1-metoxicarbonil-pirrolidina-3-ilo, 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidina-4-ilo, 1-metanosulfonyl-pirrolidina-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidina-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-4-metoxi-pirrolidina-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-5-metoximetil-pirrolidina-3-ilo, 1-(propano-2-sulfonyl)-pirrolidina-3-ilo, 1-(azetidina-1-ilo-sulfonyl)-pirrolidina-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonyl-pirrolidina-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonyl-2-metoximetil-pirrolidina-4-ilo, 1-(N¹-azetidina-1-ilo-N²-ciano-amidino)-pirrolidina-3-ilo, 1-(N²-ciano-N¹,N¹-dimetiamidino)-pirrolidina-3-ilo o 3-oxo-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo.
- 10 4. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R^{1.1} es 1-acil-pirrolidina-3-ilo, 1-sulfonyl-pirrolidina-3-ilo, 3-oxo-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-alcoxicarbonil-piperidin-3-ilo o 1-sulfonyl-piperidin-3-ilo, preferentemente en el que R^{1.1} es 1-metoxicarbonil-2-metoximetil-pirrolidina-4-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-pirrolidina-3-ilo, 1-(etano-2-sulfonyl)-5-metoximetil-pirrolidina-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonyl-pirrolidina-3-ilo, 1-dimetilaminosulfonyl-2-metoximetil-pirrolidina-4-ilo, 3-oxo-tetrahidropirrol[1,2-c]oxazol-6-ilo, 1-metoxicarbonil-piperidin-3-ilo, 1-metanosulfonyl-piperidin-3-ilo, o 1-(etano-2-sulfonyl)-piperidin-3-ilo.
- 15 5. El compuesto de la reivindicación 1, en el que R² es piridin-3-ilo que opcionalmente tiene un p-sustituyente seleccionado de: acetilo, alquilo C₁-C₅, alcoxi C₁-C₄, alcoxi alquilo C₁-C₄, alcoxicarbonilo C₁-C₄, carboxi y trifluorometilo, preferentemente en el que piridin-3-ilo está opcionalmente p-sustituido con un miembro del grupo: acetilo, metilo, etilo, metoxi o metoximetilo.
- 20 6. El compuesto de la reivindicación 5, en el que R² es piridin-3-ilo o 6-metil-piridin-3-ilo.
7. Uso de un compuesto, estereoisómero único, mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-6 para la fabricación de un medicamento para tratar la insuficiencia cardíaca.
- 25 8. Una composición farmacéutica, que comprende un excipiente farmacéuticamente aceptado y una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto, un estereoisómero único, mezcla de estereoisómeros, sal farmacéuticamente aceptable, solvato o un solvato de una sal farmacéuticamente aceptable de cualquiera de las reivindicaciones 1-6.