

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 774 945**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14	(2006.01)	C07D 491/107	(2006.01)
C07D 405/14	(2006.01)	C07D 498/10	(2006.01)
C07D 413/14	(2006.01)	A61K 31/4427	(2006.01)
C07D 213/82	(2006.01)	A61P 9/00	(2006.01)
C07D 401/06	(2006.01)		
C07D 401/12	(2006.01)		
C07D 413/12	(2006.01)		
C07D 417/12	(2006.01)		
C07D 417/14	(2006.01)		
C07D 471/10	(2006.01)		

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2016** **PCT/US2016/056769**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **20.04.2017** **WO17066402**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2016** **E 16784732 (6)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.01.2020** **EP 3362442**

54 Título: **2,4-dihidroxi-nicotinamidas como agonistas de APJ**

30 Prioridad:

14.10.2015 US 201562241367 P
22.12.2015 US 201562270659 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
23.07.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

KIM, SOONG-HOON;
CHAO, HANNGUANG J.;
FINLAY, HEATHER;
JIANG, JI;
JOHNSON, JAMES A.;
LAWRENCE, R. MICHAEL;
MYERS, MICHAEL C.;
PHILLIPS, MONIQUE;
TORA, GEORGE O. y
MENG, WEI

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 774 945 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

2,4-dihidroxi-nicotinamidas como agonistas de APJ

5 Campo de la invención

La presente invención proporciona nuevas 2,4-dihidroxi-nicotinamidas y análogos de las mismas, que son agonistas de APJ, composiciones que los contienen y su uso, por ejemplo, para el tratamiento o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca, aterosclerosis, cardiopatía isquémica y afecciones relacionadas.

10 Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardíaca (IC) y sus complicaciones relacionadas representan una importante carga para la salud en los países desarrollados, con una prevalencia estimada de 5.700.000 tan solo en los Estados Unidos (Roger, V.L. et al., *Circulation*, 125(1):e2-e220 (2012)). A pesar de los avances considerables en las dos últimas décadas, el pronóstico sigue siendo muy malo, con tasas de supervivencia de tan solo -50 % a los 5 años del diagnóstico (Roger, V.L. et al., *JAMA*, 292(3):344-350 (2004)). Además de la escasa supervivencia, el deterioro de la calidad de vida y las hospitalizaciones recurrentes suponen una necesidad médica evidente no satisfecha para el desarrollo de nuevas opciones de tratamiento.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por la incapacidad del corazón para suministrar un suministro suficiente de sangre y oxígeno para satisfacer las necesidades metabólicas de los órganos en el cuerpo. Los principales síntomas asociados con la IC incluyen falta de aliento causada por el edema pulmonar, fatiga, tolerancia reducida al ejercicio y edemas en las extremidades inferiores. La etiología de la IC es altamente compleja, con múltiples factores de riesgo asociados y causas potenciales.

Entre las principales causas de la IC se encuentran la arteriopatía coronaria y la isquemia cardíaca, el infarto agudo de miocardio, las cardiomiopatías intrínsecas y la hipertensión crónica no controlada. La IC puede desarrollarse o bien de manera aguda (deterioro funcional después de un infarto de miocardio) o como una afección crónica, caracterizada por el remodelado maladaptativo del tejido cardíaco a largo plazo, hipertrofia y disfunción cardíaca (por ejemplo, causada por la hipertensión a largo plazo no controlada). De acuerdo con los criterios diagnósticos y el tipo de disfunción ventricular, la IC se clasifica en dos grupos principales, IC con "fracción de expulsión reducida" (ICFER) o IC con "fracción de expulsión conservada" (ICFEc). Ambos tipos se asocian con signos y síntomas similares, pero difieren en el tipo de deterioro funcional ventricular (Borlaug, B.A. et al., *Eur. Heart J.*, 32(6):670-679 (2011)).

El receptor de APJ (APLNR) y su ligando peptídico endógeno, la apelina, se han relacionado como importantes moduladores de la función cardiovascular y como candidatos para la intervención terapéutica en la IC (para una revisión, véase Japp, A.G. et al., *Biochem. Pharmacol.*, 75(10):1882-1892 (2008)).

Las evidencias acumuladas de modelos de enfermedad preclínicos y de pacientes humanos con insuficiencia cardíaca han implicado la apelina y el agonismo de APJ como beneficiosos en la situación de la IC. Los ratones que carecen del gen de apelina o APJ tienen deteriorada la contractilidad de los miocitos (Charo, D.N. et al., *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 297(5):H1904-H1913 (2009)). Los ratones con supresión génica (KO) de apelina desarrollan disfunción cardíaca progresiva con el envejecimiento y son más susceptibles a la IC en el modelo de constricción transaórtica (CTA) (Kuba, K. et al., *Circ. Res.*, 101(4):e32-42 (2007)). El deterioro funcional en la IC crónica es un resultado de la demanda prolongada en el corazón y se asocia con el remodelado cardíaco maladaptativo, manifestado por la hipertrofia cardíaca, aumento de la inflamación y fibrosis intersticial, que en última instancia ocasionan una reducción en el rendimiento cardíaco.

La administración aguda de apelina aumenta el gasto cardíaco en roedores en condiciones normales y también en modelos de insuficiencia cardíaca (Berry, MF, *Circulation*, 110(11 Supl. 1): II187-II193 (2004)). El aumento del gasto cardíaco es el resultado del aumento de la contractilidad cardíaca y de la reducción de la resistencia vascular en los lechos arteriales y venosos (Ashley, E.A., *Cardiovasc. Res.*, 65(1):73-82 (2005)). La reducción en la resistencia vascular causa una menor precarga y poscarga en el corazón y de este modo, una menor carga de trabajo (Cheng, X. et al., *Eur. J. Pharmacol.*, 470(3):171-175 (2003)). De manera similar a los estudios en roedores, la infusión aguda de apelina en sujetos humanos sanos y pacientes con insuficiencia cardíaca produce respuestas hemodinámicas similares, con un aumento del gasto cardíaco y una respuesta vasodilatadora aumentada en las arterias periféricas y coronarias (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Los mecanismos que subyacen a la acción inotrópica de la apelina no se comprenden bien, pero parecen ser distintos a los agonistas β_1 -adrenérgicos (dobutamina) usados en la práctica clínica debido a la falta de aumento en la frecuencia cardíaca. La acción vasodilatadora de la apelina está mediada principalmente por las vías de sintasa de óxido nítrico endoteliales (Tatemoto, K., *Regul. Pept.*, 99(2-3):87-92 (2001)). La apelina se induce en condiciones hipóxicas, promueve la angiogénesis y se ha demostrado que limita el tamaño del infarto en los modelos de isquemia-reperfusión (Simpkin, J.C., *Basic Res. Cardiol.*, 102(6):518-528 (2007)).

Además de los estudios anteriormente mencionados que evalúan la administración aguda de apelina, varios estudios han demostrado claramente los efectos beneficiosos de la administración prolongada de la apelina en una serie de crónicos de IC en roedores, incluyendo el modelo de angiotensina II, el modelo de CAT y el modelo de rata Dahl sensible a la sal (Siddiquee, K. et al., J. Hypertens., 29(4):724-731 (2011); Scimia, M.C. et al., Nature, 488(7411):394-398 (2012); Koguchi, W. et al., Circ. J., 76(1):137-144 (2012)). En estos estudios, la infusión prolongada de apelina redujo la hipertrofia cardíaca y la fibrosis cardíaca y se asoció con la mejora en el rendimiento cardíaco.

También están surgiendo evidencias genéticas de que los polimorfismos en el gen de APJ se asocian con una progresión más lenta de la IC (Sarazani, R. et al., J. Card. Fail., 13(7):521-529 (2007)). De manera importante, aunque la expresión de APJ y apelina puede reducirse o variar considerablemente con la progresión de la IC, los efectos hemodinámicos cardiovasculares de la apelina se mantienen en pacientes con IC desarrollada y que reciben el tratamiento de referencia (Japp, A.G. et al., Circulation, 121(16):1818-1827 (2010)).

En resumen, hay una cantidad significativa de evidencias que indican que el agonismo del receptor de APJ desempeña un papel cardioprotector en la IC y sería potencialmente beneficioso para pacientes con IC. La muy corta semivida de la apelina en circulación limita su utilidad terapéutica y por consiguiente, existe la necesidad de agonistas del receptor de APJ con una farmacocinética y perfil de señalización mejorado, mientras que se mantienen o potencian los efectos beneficiosos del agonista de APJ endógeno, apelina.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona 2,4-dihidroxi-nicotinamidas y análogos de las mismas, que son útiles como agonistas de APJ, incluyendo estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona procesos e intermedios para producir los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

La presente invención también proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden un transportador farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o estereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos.

Los compuestos de la invención pueden usarse en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ, tales como insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, cardiomiopatía, diabetes y afecciones relacionadas que incluyen, pero sin limitación, síndrome coronario agudo, isquemia miocárdica, hipertensión, hipertensión pulmonar, vasoespasmo coronario, vasoespasmo cerebral, lesión por isquemia/reperfusión, angina, enfermedad renal, síndrome metabólico y resistencia a la insulina.

Los compuestos de la invención pueden usarse en terapia.

Los compuestos de la invención pueden usarse para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ.

Los compuestos de la invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la presente invención o en combinación con uno o más agentes.

Otras características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada y de las reivindicaciones.

Descripción detallada de la invención

I. COMPUESTOS DE LA INVENCION

En un primer aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

alq es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e;

el anillo B se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, arilo, carbociclilo bíclico y heteroarilo de 6 miembros;

R¹ se selecciona independientemente entre: halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b,

(CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆

sustituido con 0-3 R^e y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , arilo sustituido con 0-3 R^e , heterociclilo sustituido con 0-3 R^e , y cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e ; con la condición de que cuando R^2 es alquilo C_{1-5} , la unidad de metileno, excepto la unida al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S;

R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre: H, alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; con la condición de que R^3 y R^4 no sean ambos H;

como alternativa, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo espiro heterocíclico que comprende átomos de carbono y de 0 a 4 heteroátomos seleccionados entre N, NR^{5a} , O y S, y sustituido con 0-5 R^e ;

R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, halógeno, $-(CR^7R^7)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-(CR^7R^7)_n$ -heterociclo, y cada uno está sustituido con 0-3 R^e ;

R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: $-C(=O)OR^b$, $C(=O)NR^aR^a$, $-S(O)_pR^c$, $-(CR^7R^7)_n$ -carbociclo C_{3-10} , $-C(=O)$ -carbociclo C_{3-10} , $-(CR^7R^7)_n$ -heterociclo, $-C(=O)$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;

R^6 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, $=O$, $-(CH_2)_nOR^b$, $(CH_2)_nS(O)_pR^c$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pR^c$, alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^7 es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C_{1-4} , y $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-12} sustituido con 0-3 R^e ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^c , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-5 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^d , en cada caso, se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-4} sustituido con 0-5 R^e ;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^g , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, $-(CH_2)_nCO_2R^f$, $-(CH_2)_nOR^f$, $-(CH_2)_nS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^fR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)R^f$, $-(CH_2)_nNR^fS(O)_pR^f$, $-(CH_2)_nNR^fC(=O)OR^f$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

R^f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} (opcionalmente sustituido con halógeno y OH), cicloalquilo C_{3-6} y fenilo, o R^f y R^f , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C_{1-4} ;

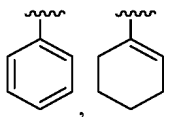
R^g , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} (opcionalmente sustituido con halógeno y OH), cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (I), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

el anillo B se selecciona independientemente entre:

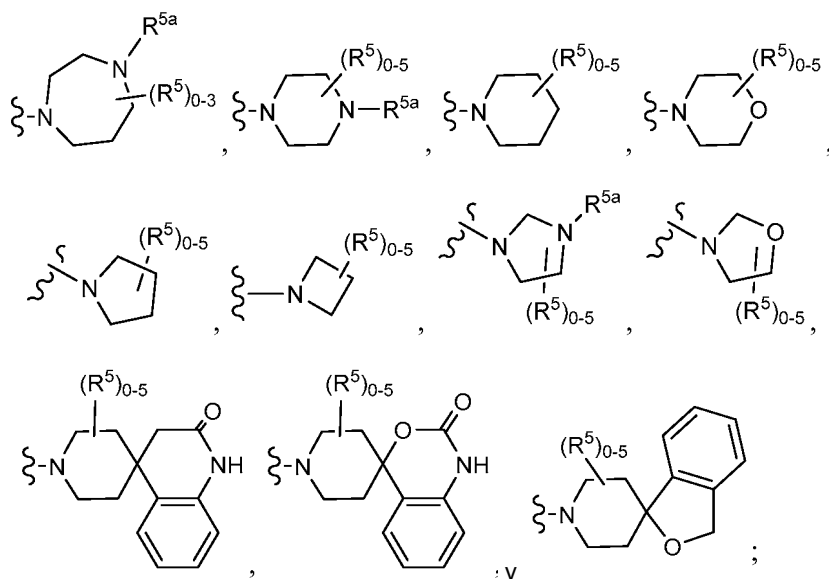


y heteroarilo de 6 miembros;

R^1 se selecciona independientemente entre: F, Cl, Br, NO_2 , $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nCN$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e y cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e ;

R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , arilo sustituido con 0-3 R^e , heterociclilo sustituido con 0-3 R^e , y cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e ; con la condición de que cuando R^2 es alquilo C_{1-5} , la unidad de metileno, excepto la unida al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre: H y alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; con la condición de que R^3 y R^4 no sean ambos H; como alternativa, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo espiro heterocíclico seleccionado

entre:



R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^6 ;

R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: $-(CR^7R^7)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CR^7R^7)_n$ -heterociclo, $-C(=O)$ -carbociclo C_{3-10} , cada uno sustituido con 0-3 R^6 ;

R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-OR^b$,

$=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-NHC(=O)OR^b$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^7 es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C_{1-4} , y $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-12} sustituido con 0-3 R^e ;

R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquino C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^g , alqueno C_{2-6} , alquino C_{2-6} , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, CO_2R^f , $-(CH_2)_nOR^f$, $S(O)_pR^f$, $C(=O)NR^fR^f$, $NR^fC(=O)R^f$, $S(O)_pNR^fR^f$, $NR^fS(O)_pR^f$, $NR^fC(=O)OR^f$, $OC(=O)NR^fR^f$ y $-(CH_2)_nNR^fR^f$;

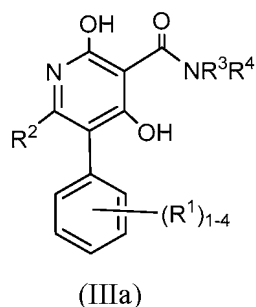
R^f , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-5} (opcionalmente sustituido con halógeno y OH), cicloalquilo C_{3-6} y fenilo;

R^g , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C_{1-5} (opcionalmente sustituido con halógeno y OH);

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

p , en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

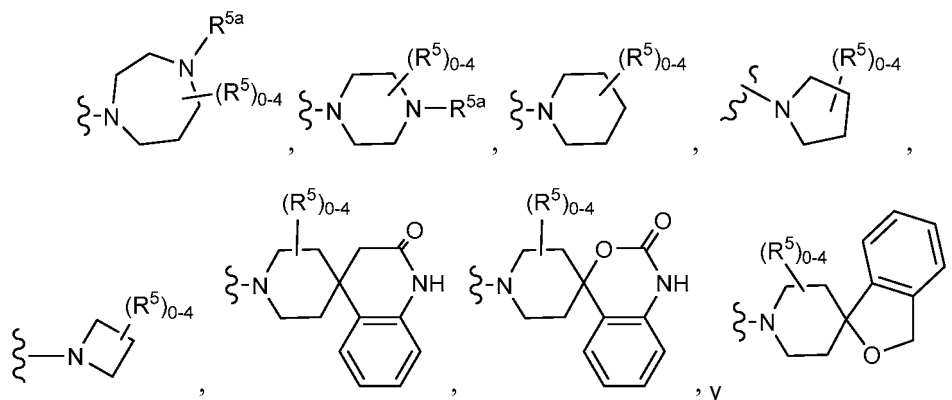
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIIa):



(IIIa)

o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

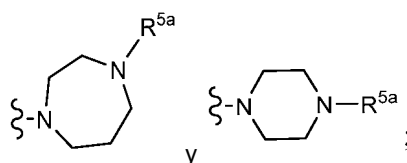
R^1 se selecciona independientemente entre: F, Cl, $-(CH_2)_nOH$, $C(=O)NR^aR^a$, alquilo C_{1-4} y Oalquilo C_{1-4} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} , arilo sustituido con
 0-3 R^e , heteroarilo sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_{1-4}$ Oalquilo C_{1-5} y $-(CH_2)_{1-3}$ Ocicloalquilo C_{3-6} ;
 R^3 y R^4 se seleccionan independientemente entre: H y alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; con la condición de que
 R^3 y R^4 no sean ambos H; como alternativa, R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos,
 forman un anillo heterocíclico o un anillo espiro heterocíclico seleccionado entre:



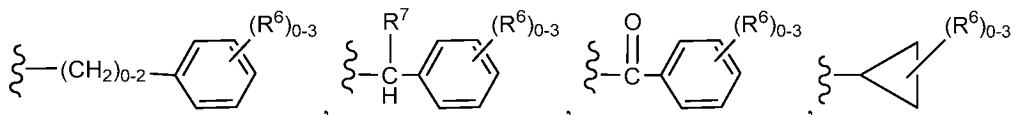
R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_n$ -
 heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^e ;
 R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: $-(CR^7R^7)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CR^7R^7)_n$ -heterociclo, -
 $C(=O)$ -carbociclo C_{3-10} , cada uno sustituido con 0-3 R^e ;
 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-OR^b$,
 $=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3
 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^7 es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C_{1-4} y $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-12} sustituido
 con 0-3 R^e ;
 R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -
 carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo
 de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ;
 R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6}
 sustituido con 0-5 R^e , alqueno C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y -
 $(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH,
 OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN,
 NO_2 , $=O$ y CO_2H ; y
 n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

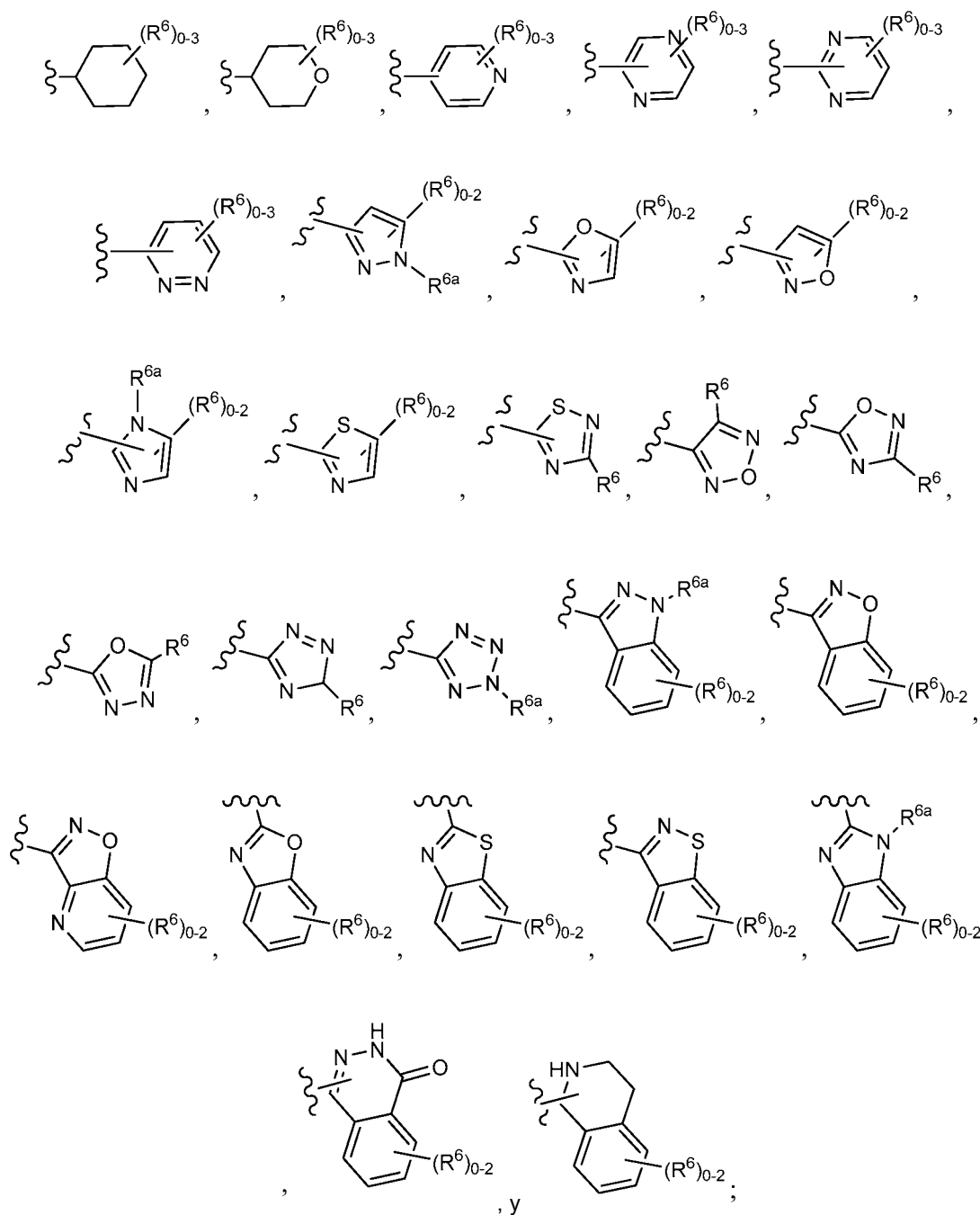
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IIIa), o estereoisómeros, enantiómeros,
 diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo
 espiro heterocíclico seleccionado entre:



R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre:



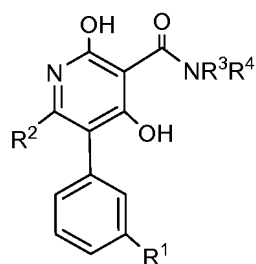


R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-O(CH_2)_{1-3}OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 - $(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C3-6 sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C3-6, $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C4-6, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, y CO_2H ; y

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

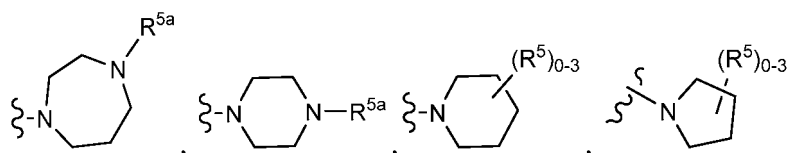
En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV):



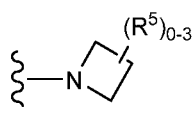
(IV)

o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, en la que:

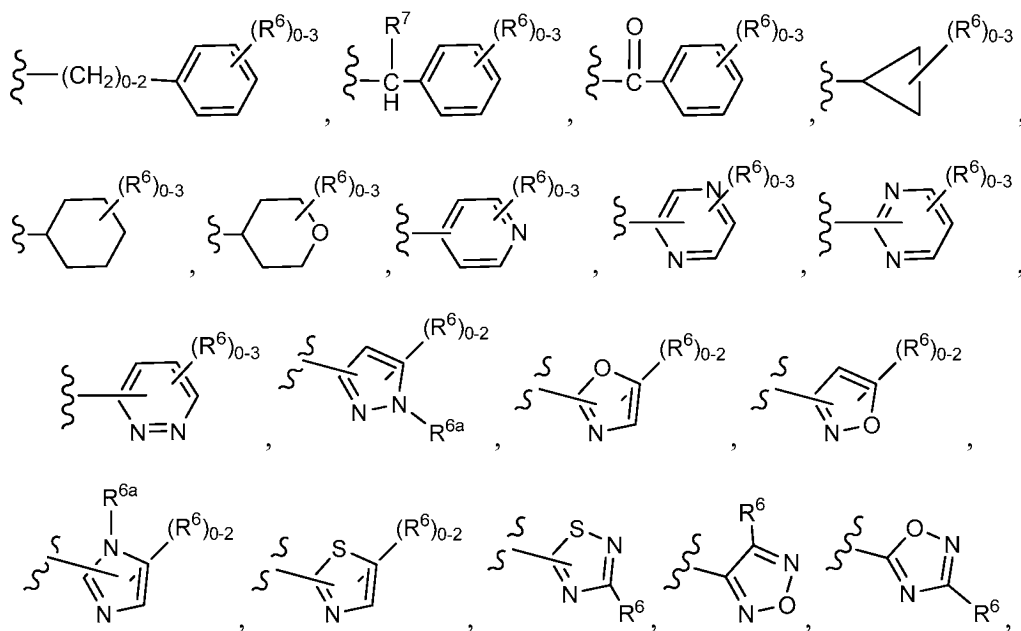
- 5 R^1 se selecciona independientemente entre: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, OCH_2Ph , $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^a\text{R}^a$, $-\text{NR}^a\text{R}^a$, CH_3 , CH_2CH_3 , $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ y ciclopropilo;
 R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} , fenilo sustituido con 0-3 R^e , heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
10 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico entre:

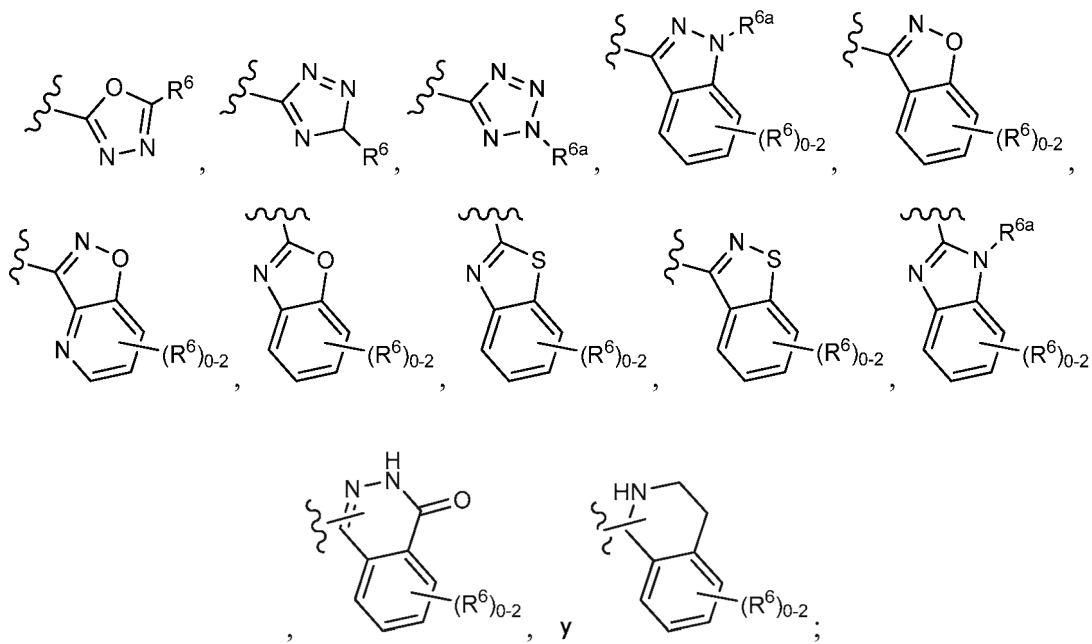


y



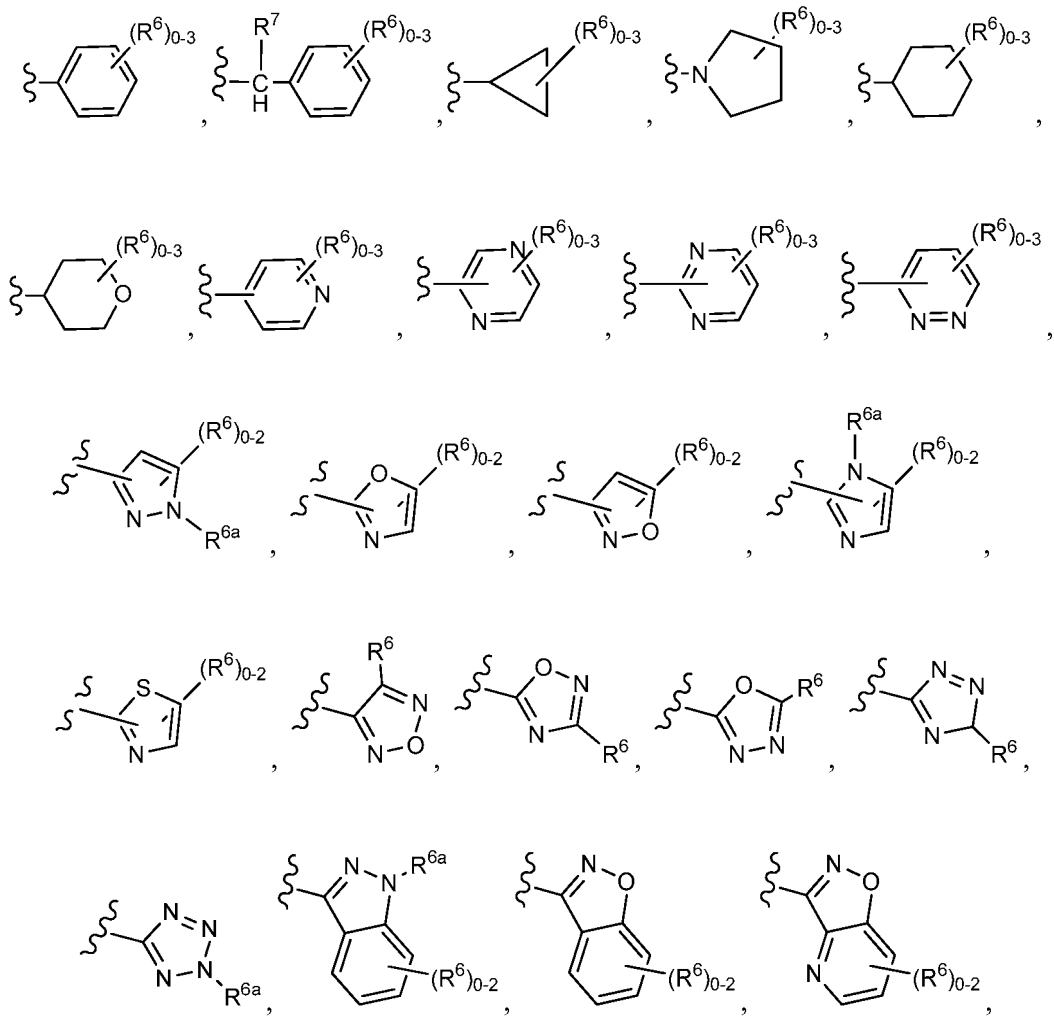
R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre:

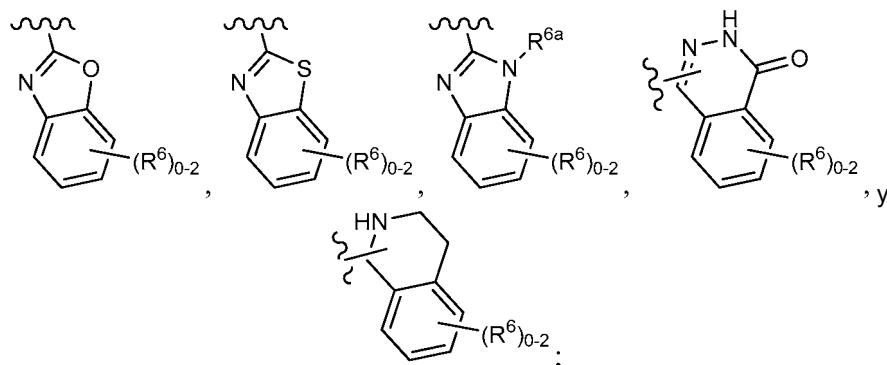




5

R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre: OH,

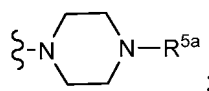




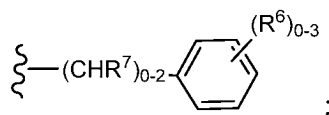
- 5 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 , $-\text{C}(=\text{O})\text{NH}_2$, $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo sustituido con 0-3 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
- R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(\text{CH}_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
- 10 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, CO_2H ; y
- 15 n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 20 R^1 se selecciona independientemente entre: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
- R^2 se selecciona independientemente entre: $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
- R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



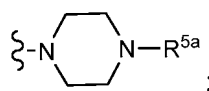
- 25 R^{5a} es



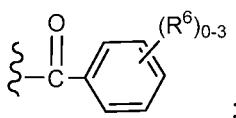
- 30 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 y CF_3 ; y
- R^7 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y fenilo.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

- 35 R^1 se selecciona independientemente entre: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
- R^2 se selecciona independientemente entre: $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
- R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



- 40 R^{5a} es



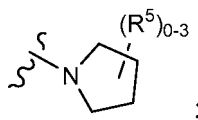
R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos de Fórmula (IV), o estereoisómeros, enantiómeros, diaestereoisómeros, tautómeros, sales farmacéuticamente aceptables o solvatos de los mismos, en la que:

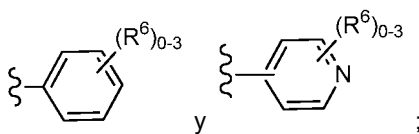
R^1 se selecciona independientemente entre: $-CH_2OH$, $-C(=O)NHCH(CH_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , y $CH(CH_3)_2$;

R^2 se selecciona independientemente entre: $CH_2(CH_2)_{1-3}CH_3$ y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

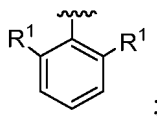


R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:

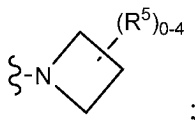


R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , CF_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e ; y R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} , OH, OCH_3 , OCF_3 .

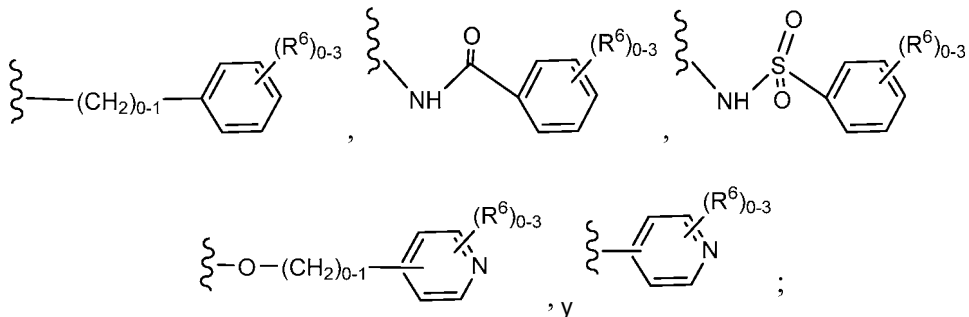
En una realización no limitante, el anillo B es



R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; en el que la unidad de metileno de alquilo C_{1-5} , excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

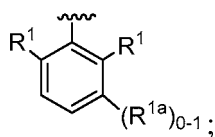


R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:

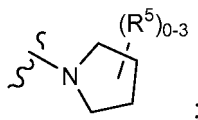


R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

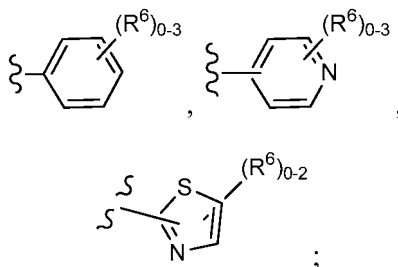
En otra realización no limitante, el anillo B es



- 5 R¹ se selecciona independientemente entre: Oalquilo C₁₋₄; R¹ᵃ se selecciona independientemente entre: F y Cl; R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 Rᵉ, en el que la unidad de metileno de alquilo C₁₋₅, excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

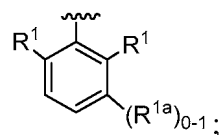


- 10 R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre:

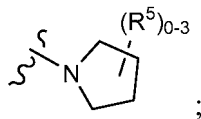


- 15 y
R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃.

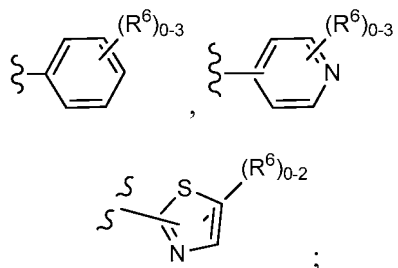
En otra realización no limitante, el anillo B es



- 25 R¹ se selecciona independientemente entre: Oalquilo C₁₋₄; R¹ᵃ se selecciona independientemente entre: F y Cl; R² se selecciona independientemente entre: -CH₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₃; R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

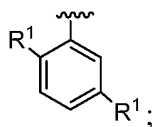


- 30 R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre:

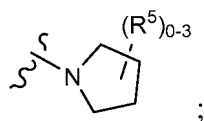


- 35 y
R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃.

En otra realización no limitante, el anillo B es

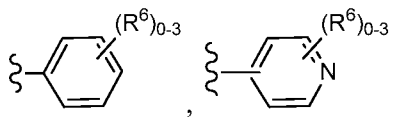


- 5 R^1 se selecciona independientemente entre: Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^6 ; en el que la unidad de metileno de alquilo C_{1-5} , excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

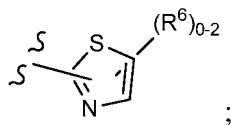


10

R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:



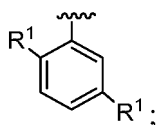
15



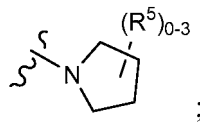
y
20 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

20

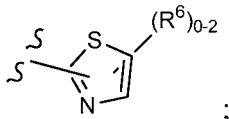
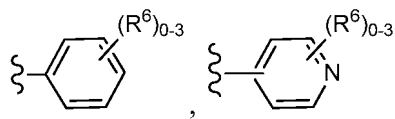
En otra realización no limitante, el anillo B es



- 25 R^1 se selecciona independientemente entre: Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: - $CH_2CH_2CH_2CH_3$ y - $CH_2OCH_2CH_3$; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



- 30 R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:

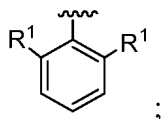


35

y

R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃.

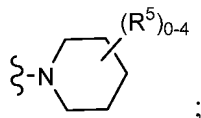
En otra realización no limitante, el anillo B es



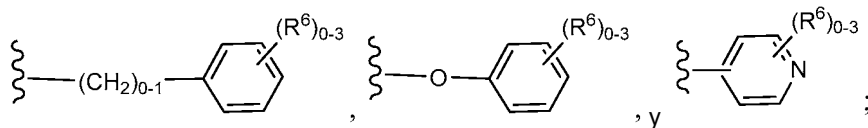
5

R¹ es Oalquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; en el que la unidad de metileno de alquilo C₁₋₅, excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

10



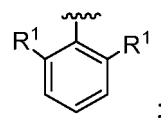
R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre:



15

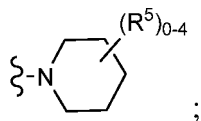
y
R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃.

20 En otra realización no limitante, el anillo B es



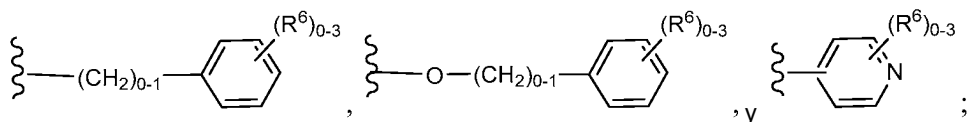
25

R¹ es Oalquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre: -CH₂CH₂CH₂CH₃ y -CH₂OCH₂CH₃; R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre:

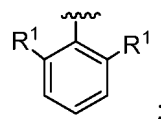
30



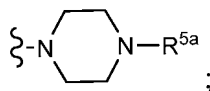
y
R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃.

35

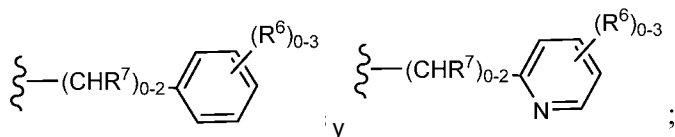
En otra realización no limitante, el anillo B es



R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; en el que la unidad de metileno de alquilo C_{1-5} , excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

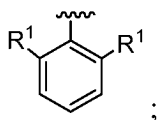


R^{5a} es

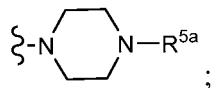


R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 ; y
 R^7 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y fenilo.

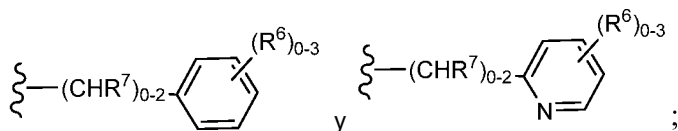
En otra realización no limitante, el anillo B es



R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman

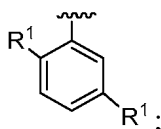


R^{5a} es

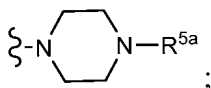


R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 ; y
 R^7 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y fenilo.

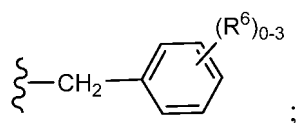
En otra realización no limitante, el anillo B es



R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



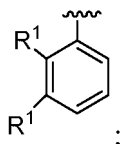
R^{5a} es



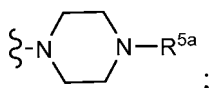
R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 ; y R^7 se selecciona independientemente entre: H, alquilo C_{1-4} y fenilo.

5

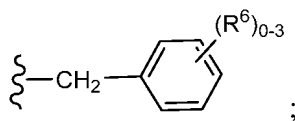
En otra realización no limitante, el anillo B es



10 R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: $-CH_2CH_2CH_2CH_3$ y $-CH_2OCH_2CH_3$; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



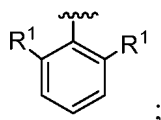
15 R^{5a} es



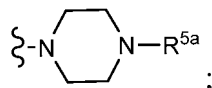
R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 ; y

20

En otra realización no limitante, el anillo B es

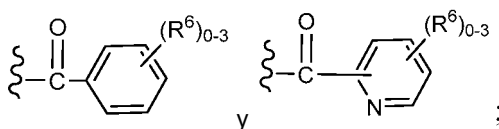


25 R^1 es Oalquilo C_{1-4} ; R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; en el que la unidad de metileno de alquilo C_{1-5} , excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



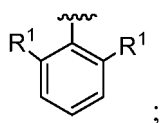
30

R^{5a} se selecciona independientemente entre:

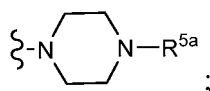


35 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

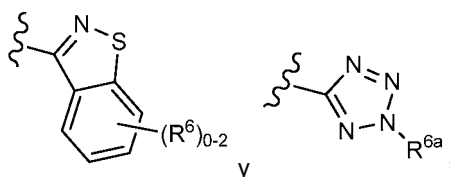
En otra realización no limitante, el anillo B es



R¹ es Oalquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; en el que la unidad de metileno de alquilo C₁₋₅, excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



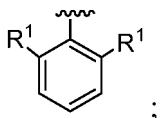
R⁵ᵃ se selecciona independientemente entre:



R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH₃, y CF₃; y

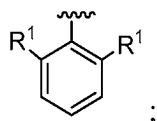
R⁶ᵃ se selecciona independientemente entre: H, CH₃ y fenilo

En otra realización no limitante, el anillo B es



R¹ es Oalquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅; en el que la unidad de metileno de alquilo C₁₋₅, excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R³ es H, R⁴ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-3 R⁶; R⁶ se selecciona independientemente entre: C(=O)NHR^a y (CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆; R^a es alquilo C₁₋₃ sustituido con 0-5 R^e, R^e es -(CH₂)_nCO₂R^f; R^f se selecciona independientemente entre H y alquilo C₁₋₅; n se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2,

En otra realización no limitante, el anillo B es



R¹ es Oalquilo C₁₋₄; R² se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₅; en el que la unidad de metileno de alquilo C₁₋₅, excepto la unida directamente al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S; R³ es alquilo C₁₋₃, R⁴ es alquilo C₁₋₃ sustituido con 1-3 R⁶; R⁶ se selecciona independientemente entre -OR^b, NHC(=O)R^b, arilo y heteroarilo; R^b se selecciona independientemente entre -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ y -(CH₂)_n-heterociclilo; n se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

En otro aspecto, la presente invención proporciona un compuesto seleccionado entre siguiente lista:

- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (1);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxamida (2);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (3);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (4);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (5);
- 6-butil-3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (6);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (7);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (8);
- 6-butil-3-[3-[4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-

- 2,4-diol (9);
 N-(4-[4-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil)carbamato de metilo (10);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (11);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (12);
 5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (13);
 3-(4-bencilpiperidin-1-carbonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (14);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-[2-(piridin-2-il)etil]piridin-3-carboxamida (15);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(difenilmetil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (16);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metil-1H-imidazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (17);
 10 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (18);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (19);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (20);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridazin-3-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (21);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (22);
 15 6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (23);
 4-[1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]piperidin-4-il]benzamida (24);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (25);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (26);
 6-butil-N-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metilpiridin-3-carboxamida (27);
 20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (28);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (29);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (30);
 6-butil-3-[4-(4-clorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (31);
 3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (32);
 25 N-bencil-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida (33);
 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)azetidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (34);
 6-butil-3-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (35);
 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (37);
 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (38);
 30 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (39);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (40);
 3-(4-benzoil)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (41);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (42);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (43);
 35 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (44);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (45);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (46);
 6-butil-3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxi-piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (47);
 3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (48);
 40 3-[4-(1,2-benzotiazol-3-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (49);
 1'-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]-1,2-dihidroespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidina]-2-ona (50);
 3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (51);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (52);
 45 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,4-diazepano-1-carbonil]piridin-2,4-diol (53);
 3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (54);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-4-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (55);
 6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (56);
 6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (57);
 50 6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (58);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (59);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (60);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (61);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (62);
 55 6-butil-3-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (63);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(13H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il]carbonil]piridin-2,4-diol (64);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (65);
 1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2'-ona (66);
 60 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (67);
 6-butil-3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (68);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (69);
 6-(Etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (70);
 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (71);
 65 6-butil-3-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (72);
 (6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)(3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)metanona (74);

- 6-butil-3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (75);
 3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (76);
 3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (77);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (78);
 5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (79);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (80);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (81);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (82);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (83);
 10 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (84);
 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (85);
 (5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)(3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)metanona (86);
 (3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)(5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il)metanona
 (87);
 15 5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-6-(2-metoxietil)piridin-2,4-diol (88);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (89);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (90);
 6-(etoximetil)-3-[4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol (91);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol (92);
 20 6-butil-3-[4-[(2,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (93);
 6-butil-3-[4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (94);
 N-[2-[1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-il]-N-metilformamido]etil]benzamida (95);
 6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (96);
 6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (97);
 25 N-[1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]azetidid-3-il]benzamida (98);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(2-fenoxietil)piridin-3-carboxamida (99);
 6-butil-3-[4-[(5-cloropiridin-2-il)oxil]piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (100);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (101);
 6-butil-N-[2-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino]etil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metilpiridin-3-carboxamida
 (102);
 30 6-butil-3-[4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (103);
 3-[4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (104);
 6-butil-3-[4-(5-cloropiridin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (105);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(2-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (106);
 35 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(3-trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (107);
 6-butil-3-[4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (108);
 6-butil-3-[4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (109);
 6-butil-3-[4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (110);
 6-butil-3-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (111);
 40 6-butil-3-[4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (112);
 3-[4-[(2-bromo-5-fluorofenil)metil]piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (113);
 3-[4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (114);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-[(3-fluoropiridin-2-il)oxil]azetidid-1-carbonil]piridin-2,4-diol (115);
 6-butil-3-[3-[(2,3-difluorofenil)metoxil]azetidid-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (116);
 45 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida (117);
 N-[1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-piridin-3-carbonil]azetidid-3-il]-2,3-difluorobenceno-1-sulfonamida
 (118);
 6-butil-3-[4-(2,3-difluorobenzil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (119);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (120);
 50 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (121);
 6-butil-3-[4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (122);
 6-butil-3-[4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (123);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (124);
 6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (125);
 55 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (126);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (127);
 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2,4-diol (128);
 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2,4-diol (129);
 6-butil-3-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona
 (130);
 60 3-[3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona
 (131);
 3-[3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona
 (132);
 65 3-[3-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona
 (133);

3-[3-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (134);
 6-butil-3-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (135);
 3-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (136);
 3-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (137);
 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (138);
 2-[3-(2-butil-5-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-4,6-dihidroxipiridin-3-il)fenil]acetonitrilo (139);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (140);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (141);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol (142);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol (143);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol (144);
 3-{2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxipiridin-3-il}-N-(propan-2-il)benzamida (145);
 3-{2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxipiridin-3-il}-N-(propan-2-il)benzamida (146);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol (147);
 6-butil-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (148);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (149);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (150);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (151);
 (S)-(2-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoil)glicinato de metilo (152);
 6-butil-3-[4-(2,3-diclorobenzoi)l]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (153);
 6-butil-3-[4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (154).

La invención puede llevarse a cabo en otras formas específicas sin desviarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención también abarca todas las combinaciones de aspectos alternativos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización para describir realizaciones adicionales de la presente invención. Además, se prevé la combinación de cualquier elemento (incluyendo definiciones variables individuales) de una realización con cualquiera y todos los demás elementos de cualquiera de las realizaciones para describir realizaciones adicionales. La presente invención también proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula I o un enantiómero, diastereómero o una sal farmacéuticamente aceptable y un portador farmacéuticamente aceptable del mismo.

En otra realización, los compuestos de la presente invención tienen valores de $CE_{50} \leq 10 \mu M$, usando el ensayo de hcAMP de APJ divulgado en el presente documento, preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 5 \mu M$, más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 1 \mu M$, aún más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,5 \mu M$, aún más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,1 \mu M$, aún más preferentemente, valores de $CE_{50} \leq 0,01 \mu M$.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre cualquier subconjunto de la lista de compuestos ilustrada en la presente solicitud.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el conjunto en el que el intervalo de potencia de CE_{50} de hcAMP de APJ es A.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el conjunto en el que el intervalo de potencia de CE_{50} de hcAMP de APJ es B.

En otro aspecto, la presente invención proporciona compuestos seleccionados entre el conjunto en el que el intervalo de potencia de CE_{50} de hcAMP de APJ es C.

II. OTRAS REALIZACIONES DE LA INVENCION

En otra realización, la presente invención proporciona una composición que comprende al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

En otra realización, la presente invención proporciona un proceso para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

- 5 En otra realización, la presente divulgación proporciona un intermedio para preparar un compuesto de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo.

La presente invención proporciona una composición farmacéutica que además comprende agentes terapéuticos adicionales. En una realización preferida, la presente invención proporciona una composición farmacéutica, en
10 donde el agente terapéutico adicional es, por ejemplo, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (ACE), bloqueador del receptor β -adrenérgico, bloqueador del receptor de angiotensina II, diurético, antagonista de aldosterona y compuesto de digitalina.

- 15 En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ o la actividad de apelina.

- 20 Los ejemplos de enfermedades o trastornos asociados con la actividad de APJ y apelina que se pueden prevenir, modular o tratar de acuerdo con la presente invención incluyen, pero sin limitación, insuficiencia cardíaca, tal como insuficiencia cardíaca descompensada aguda (ICDA), fibrilación auricular, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares y las secuelas de los mismos, trastornos cardiovasculares, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, complicaciones vasculares de
25 la diabetes y obesidad.

- En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la
30 insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico, hipertensión, hipertensión pulmonar, fibrilación auricular, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad.

- 35 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la insuficiencia cardíaca tal como ICDA.

- 40 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis la diabetes y la obesidad.

- 45 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión.

- En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de la hipertensión funcional.

- 50 En otra realización, la presente invención proporciona al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo u, opcionalmente, en combinación con otro compuesto de la presente invención y/o al menos otro tipo de agente terapéutico para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis del síndrome coronario agudo y la isquemia cardíaca.

- 55 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia.

- 60 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de la presente invención para su uso en terapia para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina.

- 65 En otra realización, la presente divulgación divulga el uso de un compuesto de la presente invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina.

En otra realización, la presente invención proporciona una cantidad terapéuticamente eficaz de un primer y un

segundo agente terapéutico, en donde el primer agente terapéutico es un compuesto de la presente invención para su uso en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina. Preferentemente, el segundo agente terapéutico, por ejemplo, agente inotrópico seleccionado, tal como un agonista β -adrenérgico (por ejemplo, dobutamina).

5 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, por separado o secuencial en terapia.

10 En otra realización, la presente invención proporciona una preparación combinada de un compuesto de la presente invención y un agente o agentes terapéuticos adicionales para el uso simultáneo, separado o secuencial en el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina.

15 Cuando se desee, el compuesto de la presente invención se puede usar en combinación con uno o más tipos diferentes de agentes cardiovasculares y/o uno o más tipos diferentes de agentes terapéuticos que se pueden administrar por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección. El otro tipo de agente cardiovascular que puede emplearse opcionalmente en combinación con el agonista de APJ de la presente invención puede ser uno, dos, tres o más agentes cardiovasculares administrados por vía oral en la misma forma farmacéutica, en una forma farmacéutica oral separada o mediante inyección para producir un
20 beneficio farmacológico adicional.

Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos: agentes
25 antihipertensores, inhibidores de ACE, antagonistas del receptor mineralocorticoide, bloqueantes del receptor de angiotensina, bloqueantes de los canales de calcio, bloqueantes del receptor β -adrenérgico, diuréticos, agentes vasorrelajantes, tales como nitratos, agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipidémicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiper glucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes antiisquémicos, bloqueantes de los canales de calcio, agentes
30 antiobesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes hipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la restenosis, agentes antipancréaticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes potenciadores de la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores de la cognición, supresores del apetito, agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes para tratar la arteriopatía periférica, agentes para tratar tumores malignos y agentes antiinflamatorios.

35 En otra realización, los agentes terapéuticos adicionales usados en composiciones farmacéuticas combinadas o métodos combinados o usos combinados, se seleccionan entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca: inhibidores de ACE, β -bloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de la renina, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos de digitalina, agentes inotrópicos.

40 La presente invención puede llevarse a cabo en otras formas específicas sin apartarse de los atributos esenciales de la misma. La presente invención abarca todas las combinaciones de aspectos preferidos de la invención indicados en el presente documento. Se entiende que cualquiera y todas las realizaciones de la presente invención pueden tomarse junto con cualquier otra realización o realizaciones para describir realizaciones adicionales. También ha de entenderse que cada elemento individual de las realizaciones es su propia realización independiente. Además, se
45 entiende que cualquier elemento de una realización se combina con cualquiera y todos los demás elementos de cualquier realización para describir una realización adicional.

III. QUÍMICA

50 A lo largo de la presente memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, una fórmula o nombre químico dado puede abarcar todos los estereoisómeros e isómeros ópticos y los racematos del mismo cuando existan tales isómeros. A menos que se indique otra cosa, todas las formas quirales (enantioméricas y diastereoméricas) y racémicas están dentro del alcance de la presente invención. Muchos isómeros geométricos de dobles enlaces C=C,
55 dobles enlaces C=N, sistemas de anillos y similares también pueden estar presentes en los compuestos y todos estos isómeros estables están contemplados en la presente invención. Se describen los isómeros geométricos cis y trans (o E y Z) de los compuestos de la presente invención y pueden aislarse en forma de una mezcla de isómeros o como formas isoméricas separadas. Los presentes compuestos pueden aislarse en formas ópticamente activas o racémicas. Las formas ópticamente activas pueden prepararse por resolución de formas racémicas o por síntesis de
60 materiales de partida ópticamente activos. Se considera que todos los procesos usados para preparar los compuestos de la presente invención y los intermediarios fabricados con los mismos forman parte de la presente invención. Cuando se preparan productos enantioméricos o diastereoméricos, pueden separarse por métodos convencionales, por ejemplo, por cromatografía o cristalización fraccionada. Dependiendo de las condiciones del proceso, los productos finales de la presente invención se obtienen en forma libre (neutra) o de sal. Tanto la forma
65 libre como las sales de estos productos finales están dentro del ámbito de la invención. Si así se desea, puede convertirse una forma de un compuesto en otra forma. Puede convertirse una base o un ácido libres en una sal;

puede convertirse una sal en el compuesto libre u otra sal; puede separarse una mezcla de compuestos isoméricos de la presente invención en los isómeros individuales. Los compuestos de la presente invención, la forma libre y las sales de los mismos, pueden existir en múltiples formas tautoméricas, en las que los átomos de hidrógeno se transponen a otras partes de las moléculas y, por consiguiente, se reordenan los enlaces químicos entre los átomos de las moléculas. Debe entenderse que todas las formas tautoméricas, en la medida en que puedan existir, están incluidas dentro de la invención.

Como se usa en el presente documento, se pretende que el término "alquilo" o "alquilenilo" incluya grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena tanto ramificada como lineal que tengan el número de átomos de carbono especificado. Como ejemplos, "alquilo C₁ a C₁₂" o "alquilo C₁₋₁₂" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₁, C₂, C₃, C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁ y C₁₂; "alquilo C₄ a C₁₈" o "alquilo C₄₋₁₈" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquilo C₄, C₅, C₆, C₇, C₈, C₉, C₁₀, C₁₁, C₁₂, C₁₃, C₁₄, C₁₅, C₁₆, C₁₇ y C₁₈. Además, por ejemplo, "alquilo C₁ a C₆" o "alquilo C₁₋₆" indica alquilo que tiene de 1 a 6 átomos de carbono. El grupo alquilo puede estar sin sustituir o sustituido con al menos un hidrógeno que está reemplazado por otro grupo químico. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo (Me), etilo (Et), propilo (por ejemplo, n-propilo e isopropilo), butilo (por ejemplo, n-butilo, isobutilo, *t*-butilo) y pentilo (por ejemplo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo). Cuando se usa "alquilo C₀" o "alquilenilo C₀", se pretende indicar un enlace directo.

"Alquenilo" o "alquilenilo" pretende incluir cadenas de hidrocarburo tanto de configuración lineal como ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono y uno o más, preferentemente de uno a dos, dobles enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquenilo C₂ a C₆" o "alquenilo C₂₋₆" (o alquilenilo), pretende incluir grupos alquenilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de alquenilo incluyen, pero sin limitación, etenilo, 1-propenilo, 2-propenilo, 2-butenilo, 3-butenilo, 2-pentenilo, 3-pentenilo, 4-pentenilo, 2-hexenilo, 3-hexenilo, 4-hexenilo, 5-hexenilo, 2-metil-2-propenilo y 4-metil-3-pentenilo.

Se pretende que "alquinilo" o "alquinilenilo" incluya cadenas de hidrocarburo de configuración tanto lineal como ramificada que tienen uno o más, preferentemente de uno a tres, triples enlaces carbono-carbono que pueden aparecer en cualquier punto estable a lo largo de la cadena. Por ejemplo, "alquinilo C₂ a C₆" o "alquinilo C₂₋₆" (o alquinilenilo), pretende incluir grupos alquinilo C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆; tales como etinilo, propinilo, butinilo, pentinilo y hexinilo.

Cuando se usa la expresión "cadena de hidrocarburos", pretende incluir "alquilo", "alquenilo" y "alquinilo", a menos que se especifique otra cosa.

El término "alcoxi" o "alquiloxi" se refiere a un grupo -O-alquilo. Por ejemplo, "alcoxi C₁ a C₆" o "alcoxi C₁₋₆" (o alquiloxi), pretende incluir grupos alcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen, pero sin limitación, metoxi, etoxi, propoxi (por ejemplo, n-propoxi e isopropoxi) y *t*-butoxi. De un modo similar, "alquiltio" o "tioalcoxi" representa un grupo alquilo como se ha definido anteriormente con el número de átomos de carbono indicado unidos a través de un puente de azufre; por ejemplo metil-S- y etil-S-.

"Halo" o "halógeno" incluye flúor, cloro, bromo y yodo. "Haloalquilo" pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número especificado de átomos de carbono, sustituidos con 1 o más halógenos. Los ejemplos de haloalquilo incluyen, pero sin limitación, fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, triclorometilo, pentafluoroetilo, pentacloroetilo, 2,2,2-trifluoroetilo, heptafluoropropilo y heptacloropropilo. Los ejemplos de haloalquilo también incluyen "fluoroalquilo" que pretende incluir grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena ramificada como lineal que tienen el número de átomos de carbono especificado, sustituidos con 1 o más átomos de flúor.

"Haloalcoxi" o "haloalquiloxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono, unido a través de un puente de oxígeno. Por ejemplo, "haloalcoxi C₁₋₆", pretende incluir grupos haloalcoxi C₁, C₂, C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen, pero sin limitación, trifluorometoxi, 2,2,2-trifluoroetoxi y pentafluoroetoxi. De un modo similar, "haloalquiltio" o "tiohaloalcoxi" representa un grupo haloalquilo como se ha definido anteriormente con el número indicado de átomos de carbono unido a través de un puente de azufre; por ejemplo trifluorometil-S- y pentafluoroetil-S-.

El término "cicloalquilo" se refiere a grupos alquilo ciclados, que incluyen sistemas de anillo mono, bi o policíclicos. Por ejemplo, "cicloalquilo C₃ a C₆" o "cicloalquilo C₃₋₆" pretende incluir grupos cicloalquilo C₃, C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y norbornilo. Se incluyen en la definición de "cicloalquilo" los grupos cicloalquilo ramificados tales como 1-metilciclopropilo y 2-metilciclopropilo. El término "cicloalquenilo" se refiere a grupos alquenilo ciclados. Cicloalquenilo C₄₋₆ pretende incluir grupos cicloalquenilo C₄, C₅ y C₆. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutenilo, ciclopentenilo y ciclohexenilo.

Como se usa en el presente documento, "carbociclo", "carbociclilo" o "resto carbocíclico" pretende indicar cualquier anillo hidrocarburo estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6, 7 u 8 miembros o bicíclico o tricíclico de 7, 8, 9, 10,

11, 12 o 13 miembros, cualquiera de los cuales puede ser saturado, parcialmente insaturado, insaturado o aromático. Los ejemplos de tales carbociclos incluyen, pero sin limitación, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclobutenilo, ciclopentilo, ciclopentenilo, ciclohexilo, cicloheptenilo, cicloheptilo, cicloheptenilo, adamantilo, ciclooctilo, ciclooctenilo, ciclooctadienilo, [3.3.0]bicyclooctano, [4.3.0]bicyclononano, [4.4.0]bicyclodecano (decalina), [2.2.2]bicyclooctano, fluorenilo, fenilo, naftilo, indanilo, adamantilo, antracenilo y tetrahidronaftilo (tetralina). Como se ha mostrado anteriormente, los anillos puenteados también están incluidos en la definición de carbociclo (por ejemplo, [2.2.2]bicyclooctano). Los carbociclos preferidos, salvo que se especifique otra cosa, son ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, fenilo, indanilo y tetrahidronaftilo. Cuando se usa el término "carbociclo", se pretende incluir "arilo". Se produce un anillo puenteadado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos de carbono enlazan dos átomos de carbono no adyacentes. Los puentes preferidos son uno o dos átomos de carbono. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteadado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

Como se usa en el presente documento, la expresión "carbociclo bicíclico" o "grupo carbocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo carbocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo benzo condensado a un segundo anillo; y el segundo anillo es un anillo de carbono de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado. El grupo carbocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo carbocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en cualquier carbono si el compuesto resultante es estable. Son ejemplos de un grupo carbocíclico bicíclico, pero sin limitación, naftilo, 1,2-dihidronaftilo, 1,2,3,4-tetrahidronaftilo e indanilo.

Grupos "arilo" se refiere a hidrocarburos aromáticos monocíclicos o bicíclicos, incluyendo, por ejemplo, fenilo y naftilo. Los restos arilo son bien conocidos y se describen, por ejemplo, en Lewis, R. J., ed., Hawley's Condensed Chemical Dictionary, 15ª edición, John Wiley & Sons, Inc., Nueva York (2007). "Arilo C₆₋₁₀" se refiere a fenilo y naftilo.

El término "bencilo", como se usa en el presente documento, se refiere a un grupo metilo en el que uno de los átomos de hidrógeno se sustituye con un grupo fenilo.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo", "heterociclilo" o "anillo heterocíclico" pretende indicar un anillo heterocíclico estable, monocíclico o bicíclico de 3, 4, 5, 6 o 7 miembros o policíclico de 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13 o 14 miembros que es saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado y que contiene átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S; y que incluye cualquier grupo policíclico en el que cualquiera de los anillos heterocíclicos anteriormente definidos está condensado con un anillo de benceno. Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2). El átomo de nitrógeno puede estar sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR, en el que R es H u otro sustituyente, en caso de estar definido). El anillo heterocíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. Los anillos heterocíclicos descritos en el presente documento pueden estar sustituidos en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno en caso de que el compuesto resultante sea estable. Un nitrógeno del heterociclo puede estar opcionalmente cuaternizado. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos de S y O en el heterociclo no sea mayor a 1. Cuando se usa el término "heterociclo", se pretende incluir heteroarilo.

Los ejemplos de heterociclos incluyen, pero sin limitación, acridinilo, azetidino, azocinilo, benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzotriazolilo, benzotetrazolilo, benzoisoxazolilo, benzoisotiazolilo, benzoimidazolinilo, carbazolilo, 4aH-carbazolilo, carbolinilo, cromanilo, cromenilo, cinnolinilo, decahidroquinolinilo, 2H,6H-1,5,2-ditiazinilo, dihidrofuro[2,3-b]tetrahydrofurano, furanilo, furazanilo, imidazolidinilo, imidazolinilo, imidazolilo, 1H-indazolilo, imidazolopiridinilo, indolenilo, indolinilo, indolizínilo, indolilo, 3H-indolilo, isatinoilo, isobenzofuranilo, isocromanilo, isoindazolilo, isoindolinilo, isoindolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, isotiazolopiridinilo, isoxazolilo, isoxazolopiridinilo, metilendioxifenilo, morfolinilo, naftiridinilo, octahidroisoquinolinilo, oxadiazolilo, 1,2,3-oxadiazolilo, 1,2,4-oxadiazolilo, 1,2,5-oxadiazolilo, 1,3,4-oxadiazolilo, oxazolidinilo, oxazolilo, oxazolopiridinilo, oxazolidinilperimidinilo, oxindolilo, pirimidinilo, fenantridinilo, fenantrolinilo, fenazinilo, fenotiazinilo, fenoxatiinilo, fenoxazinilo, ftalazinilo, piperazinilo, piperidinilo, piperidonilo, 4-piperidonilo, piperidino, pteridinilo, purinilo, piranilo, pirazinilo, pirazolinilo, pirazolidinilo, pirazolinilo, pirazolopiridinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridooxazolilo, piridoimidazolilo, piridotiazolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirrolidinilo, pirrolinilo, 2-pirrolidonilo, 2H-pirrolilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 4H-quinolizínilo, quinoxalinilo, quinuclidinilo, tetrazolilo, tetrahydrofuranilo, tetrahydroisoquinolinilo, tetrahydroquinolinilo, 6H-1,2,5-tiadiazinilo, 1,2,3-tiadiazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, 1,2,5-tiadiazolilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiantrenilo, tiazolilo, tienilo, tiazolopiridinilo, tienotiazolilo, tienooxazolilo, tienoimidazolilo, tiofenilo, triazinilo, 1,2,3-triazolilo, 1,2,4-triazolilo, 1,2,5-triazolilo, 1,3,4-triazolilo y xantenilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 10 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo,

oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo, triazolilo, benzoimidazolilo, 1H-indazolilo, benzofuranilo, benzotiofuranilo, benzotetrazolilo, benzotriazolilo, benzoisoxazolilo, benzoxazolilo, oxindolilo, benzoxazolinilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, isatinoilo, isoquinolinilo, octahidroisoquinolinilo, tetrahidroisoquinolinilo, tetrahidroquinolinilo, isoxazolopiridinilo, quinazolinilo, quinolinilo, isotiazolopiridinilo, tiazolopiridinilo, oxazolopiridinilo, imidazolopiridinilo y pirazolopiridinilo.

Los ejemplos de heterociclos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, piperazinilo, piperidinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, indolilo, tetrazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tetrahidrofuranilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo. También se incluyen anillos condensados y compuestos espiro que contienen, por ejemplo, los heterociclos anteriores.

Como se usa en el presente documento, la expresión "heterociclo bicíclico" o "grupo heterocíclico bicíclico" pretende indicar un sistema de anillo heterocíclico estable de 9 o 10 miembros que contiene dos anillos condensados y consiste en átomos de carbono y 1, 2, 3 o 4 heteroátomos seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en N, O y S. De los dos anillos condensados, un anillo es un anillo aromático monocíclico de 5 o 6 miembros que comprende un anillo heteroarilo de 5 miembros, un anillo heteroarilo de 6 miembros o un anillo benzo, cada uno condensado a un segundo anillo. El segundo anillo es un anillo monocíclico de 5 o 6 miembros que está saturado, parcialmente insaturado o insaturado y comprende un heterociclo de 5 miembros, un heterociclo de 6 miembros o un carbociclo (con la condición de que el primer anillo no sea benzo cuando el segundo anillo es un carbociclo).

El grupo heterocíclico bicíclico puede estar unido a su grupo colgante en cualquier heteroátomo o átomo de carbono que dé como resultado una estructura estable. El grupo heterocíclico bicíclico descrito en el presente documento puede estar sustituido en un átomo de carbono o en uno de nitrógeno si el compuesto resultante es estable. Se prefiere que cuando el número total de átomos S y O en el heterociclo exceda 1, entonces estos heteroátomos no sean adyacentes entre sí. Se prefiere que el número total de átomos S y O en el heterociclo no sea superior a 1.

Son ejemplos de un grupo heterocíclico bicíclico, pero sin limitación, quinolinilo, isoquinolinilo, ftalazinilo, quinazolinilo, indolilo, isoindolilo, indolinilo, 1H-indazolilo, benzoimidazolilo, 1,2,3,4-tetrahidroquinolinilo, 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinilo, 5,6,7,8-tetrahidro-quinolinilo, 2,3-dihidro-benzofuranilo, cromanilo, 1,2,3,4-tetrahidro-quinoxalino y 1,2,3,4-tetrahidro-quinazolinilo.

Como se usa en el presente documento, se pretende que la expresión "grupo heterocíclico aromático" o "heteroarilo" signifique hidrocarburos aromáticos monocíclicos y policíclicos estables que incluyen al menos un miembro del anillo de heteroátomo, tal como azufre, oxígeno o nitrógeno. Los grupos heteroarilo incluyen, sin limitación, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridinilo, triazinilo, furilo, quinolilo, isoquinolilo, tienilo, imidazolilo, tiazolilo, indolilo, pirroilo, oxazolilo, benzofurilo, benzotienilo, benzotiazolilo, isoxazolilo, pirazolilo, triazolilo, tetrazolilo, indazolilo, 1,2,4-tiadiazolilo, isotiazolilo, purinilo, carbazolilo, benzoimidazolilo, indolinilo, benzodioxolano y benzodioxano. Los grupos heteroarilo están sustituidos o sin sustituir. El átomo de nitrógeno está sustituido o sin sustituir (es decir, N o NR en el que R es H u otro sustituyente, si así se define). Los heteroátomos de nitrógeno y azufre pueden estar opcionalmente oxidados (es decir, N→O y S(O)_p, en el que p es 0, 1 o 2).

Los ejemplos de heteroarilos de 5 a 6 miembros incluyen, pero sin limitación, piridinilo, furanilo, tienilo, pirrolilo, pirazolilo, pirazinilo, imidazolilo, imidazolidinilo, tetrazolilo, isoxazolilo, oxazolilo, oxadiazolilo, oxazolidinilo, tiadiazinilo, tiadiazolilo, tiazolilo, triazinilo y triazolilo.

Los anillos con puentes también se incluyen en la definición de heterociclo. Se produce un anillo puenteado cuando uno o más, preferentemente de uno a tres, átomos (es decir, C, O, N o S) enlazan dos átomos de carbono o nitrógeno no adyacentes. Los ejemplos de anillos puenteados incluyen, pero sin limitación, un átomo de carbono, dos átomos de carbono, un átomo de nitrógeno, dos átomos de nitrógeno y un grupo de carbono-nitrógeno. Nótese que un puente siempre convierte un anillo monocíclico en un anillo tricíclico. Cuando un anillo está puenteado, los sustituyentes citados para el anillo también pueden estar presentes en el puente.

El término "contraión" se usa para representar una especie cargada negativamente tal como cloruro, bromuro, hidróxido, acetato y sulfato, o una especie cargada positivamente tal como sodio (Na⁺), potasio (K⁺), amonio (R_nNH_m⁺ donde n = 0 - 4 y m = 0 - 4) y similares.

Cuando se usa un anillo discontinuo dentro de una estructura de anillo, esto indica que la estructura de anillo puede estar saturada, parcialmente saturada o insaturada.

Como se usa en el presente documento, la expresión "grupo protector de amina" significa cualquier grupo conocido en la técnica de la síntesis orgánica para la protección de grupos amina que sea estable a un agente reductor de éster, una hidrazina disustituida, R4-M y R7-M, un nucleófilo, un agente reductor de hidrazina, un activador, una base fuerte, una base de amina impedida y un agente de ciclación. Dichos grupos protectores de amina que se ajustan a estos criterios incluyen los listados en Wuts, P. G. M. et al., Protecting Groups in Organic Synthesis, 4ª Edición, Wiley (2007) y The Peptides: Analysis, Synthesis, Biology, Vol. 3, Academic Press, Nueva York (1981), la

divulgación de los cuales se incorpora en el presente documento por referencia. Los ejemplos de grupos protectores de amina incluyen, pero sin limitación, los siguientes: (1) los de tipo acilo, tales como formilo, trifluoroacetilo, ftalilo y p-toluenosulfonilo; (2) los de tipo carbamato aromático, tales como benciloxicarbonilo (Cbz) y benciloxicarbonilos sustituidos, 1-(p-bifenil)-1-metiletoxicarbonilo y 9-fluorenilmetiloxicarbonilo (Fmoc); (3) los de tipo carbamato alifático, tales como *tert*-butiloxicarbonilo (Boc), etoxicarbonilo, diisopropilmetoxicarbonilo y aliloxicarbonilo; (4) los de tipo carbamato de alquilo cíclico, tales como ciclopentiloxicarbonilo y adamantiloxicarbonilo; (5) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo y bencilo; (6) trialquilsilano, tal como trimetilsilano; (7) los tipos que contienen tiol, tales como feniltiocarbonilo y ditiassuccinoilo; y (8) los de tipo alquilo, tales como trifenilmetilo, metilo y bencilo; y los de tipo alquilo sustituido, tales como 2,2,2-tricloroetilo, 2-feniletilo y t-butilo; y los de tipo trialquilsilano, tales como trimetilsilano.

Como se cita en el presente documento, el término "sustituido" significa que al menos un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo distinto de hidrógeno, con la condición de que se mantengan las valencias normales y de que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los dobles enlaces de anillo, como se usa en el presente documento, son dobles enlaces que se forman entre dos átomos del anillo adyacentes (por ejemplo, C=C, C=N o N=N).

En los casos en los que hay átomos de nitrógeno (por ejemplo, aminas) en los compuestos de la presente invención, estos pueden convertirse en N-óxidos mediante tratamiento con un agente de oxidación (por ejemplo, mCPBA y/o peróxidos de hidrógeno) para proporcionar otros compuestos de esta invención. Por lo tanto, se considera que los átomos de nitrógeno mostrados y reivindicados cubren tanto el nitrógeno mostrado como su derivado N-óxido (N→O).

Cuando aparece cualquier variable más de una vez en cualquier constituyente o fórmula para un compuesto, su definición cada vez que aparece es independiente de su definición en cualquier otra aparición. Por lo tanto, por ejemplo, si se muestra que un grupo está sustituido con 0-3 R, entonces dicho grupo puede estar opcionalmente sustituido con hasta tres grupos R y cada vez que aparece R se selecciona independientemente de la definición de R.

Cuando se muestra un enlace a un sustituyente que cruza un enlace que conecta dos átomos en un anillo, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a cualquier átomo del anillo. Cuando se lista un sustituyente sin indicar el átomo en el que está enlazado dicho sustituyente al resto del compuesto de una fórmula dada, entonces dicho sustituyente puede estar enlazado a través de cualquier átomo en dicho sustituyente.

Son permisibles combinaciones de sustituyentes y/o variables solo si dichas combinaciones dan como resultado compuestos estables.

La frase "farmacéuticamente aceptable" se emplea en el presente documento para referirse a aquellos compuestos, materiales, composiciones y/o formas farmacéuticas que son, dentro del alcance del buen criterio médico, adecuadas para su uso en contacto con los tejidos de seres humanos y animales sin toxicidad excesiva, irritación, respuesta alérgica y/u otro problema o complicación, acordes con una relación beneficio/riesgo razonable.

Como se usa en el presente documento, "sales farmacéuticamente aceptables" se refieren a derivados de los compuestos desvelados en los que el compuesto precursor se modifica preparando sales ácidos o bases del mismo. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácidos minerales u orgánicos de grupos básicos tales como aminas; y sales alcalinas u orgánicas de grupos ácidos tales como ácidos carboxílicos. Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las sales no tóxicas convencionales o las sales de amonio cuaternario del compuesto precursor formado, por ejemplo, a partir de ácidos inorgánicos u orgánicos no tóxicos. Por ejemplo, dichas sales no tóxicas convencionales incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico, sulfámico, fosfórico y nítrico; y las sales preparadas a partir de ácidos orgánicos, tales como acético, propiónico, succínico, glicólico, esteárico, láctico, málico, tartárico, cítrico, ascórbico, pamoico, maleico, hidroximaleico, fenilacético, glutámico, benzoico, salicílico, sulfanílico, 2-acetoxibenzoico, fumárico, toluenosulfónico, metanosulfónico, etanodisulfónico, oxálico e isetiónico, y similares.

Las sales farmacéuticamente aceptables de la presente invención pueden sintetizarse a partir del compuesto precursor que contiene un resto básico o ácido por métodos químicos convencionales. En general, dichas sales pueden prepararse haciendo reaccionar las formas de ácido o base libre de estos compuestos con una cantidad estequiométrica de la base o ácido adecuado en agua o en un disolvente orgánico, o en una mezcla de ambos; en general, se prefieren medios no acuosos como éter, acetato de etilo, etanol, isopropanol o acetonitrilo. Se encuentran listas de sales adecuadas en Allen, Jr., L. V., ed., Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 22ª edición, Pharmaceutical Press, Londres, Reino Unido (2012), la divulgación de la cual se incorpora en el presente documento por referencia.

Además, los compuestos de fórmula I pueden tener formas de profármaco. Cualquier compuesto que se convierta *in vivo* para proporcionar el agente bioactivo (es decir, un compuesto de fórmula I) es un profármaco. En la técnica, se conocen bien diversas formas de profármaco. Para ejemplos de dichos derivados de profármacos, véanse:

- a) Bundgaard, H., ed., Design of Prodrugs, Elsevier (1985) y Widder, K. et al., eds., Methods in Enzymology, 112: 309-396, Academic Press (1985);
 b) Bundgaard, H., Capítulo 5, "Design and Application of Prodrugs", Krosgaard-Larsen, P. et al., eds., A Textbook of Drug Design and Development, págs. 113-191, Harwood Academic Publishers (1991);
 c) Bundgaard, H., Adv. Drug Deliv. Rev., 8: 1-38 (1992);
 d) Bundgaard, H. et al., J. Pharm. Sci., 77: 285 (1988);
 e) Kakeya, N. et al., Chem. Pharm. Bull., 32: 692 (1984); y
 f) Rautio, J., ed., Prodrugs and Targeted Delivery (Methods and Principles in Medicinal Chemistry), Vol. 47, Wiley-VCH (2011).

Los compuestos que contienen un grupo carboxi pueden formar ésteres fisiológicamente hidrolizables que sirven como profármacos al hidrolizarse en el cuerpo para producir los compuestos de fórmula I *per se*. Dichos profármacos se administran preferentemente por vía oral, ya que la hidrólisis en muchos casos se produce principalmente bajo la influencia de las enzimas digestivas. Puede usarse administración parenteral cuando el éster es activo *per se* o en aquellos casos en los que la hidrólisis se produce en la sangre. Los ejemplos de ésteres fisiológicamente hidrolizables de compuestos de fórmula I incluyen alquilo C₁₋₆, alquilbencilo C₁₋₆, 4-metoxibencilo, indanilo, ftalilo, metoximetilo, alcanilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, acetoximetilo, pivaloiloximetilo o propioniloximetilo), alcocixarbonilo C₁₋₆-alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, metoxicarbonil-oximetilo o etoxicarboniloximetilo, gliciloximetilo, fenilgliciloximetilo, (5-metil-2-oxo-1,3-dioxolen-4-il)-metilo) y otros ésteres fisiológicamente hidrolizables bien conocidos usados, por ejemplo, en las técnicas de penicilina y cefalosporina. Tales ésteres pueden prepararse mediante técnicas convencionales conocidas en la materia.

La preparación de profármacos se conoce bien en la técnica y se describe en, por ejemplo, King, F. D., ed., Medicinal Chemistry: Principles and Practice, The Royal Society of Chemistry, Cambridge, Reino Unido (segunda edición, reproducida (2006)); Testa, B. et al., Hydrolysis in Drug and Prodrug Metabolism. Chemistry, Biochemistry and Enzymology, VCHA y Wiley-VCH, Zúrich, Suiza (2003); Wermuth, C. G., ed., The Practice of Medicinal Chemistry, 3ª Edición, Academic Press, San Diego, CA (2008).

La presente invención pretende incluir todos los isótopos de los átomos que aparecen en los presentes compuestos. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico pero diferentes números másicos. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen deuterio y tritio. El deuterio tiene un protón y un neutrón en su núcleo y tiene dos veces la masa del hidrógeno habitual. El deuterio puede representarse por símbolos tales como ²H o "D". El término "deuterado" en el presente documento, por sí mismo o usado para modificar un compuesto o un grupo, se refiere al reemplazo de uno o más átomos de hidrógeno, que están unidos a uno o más átomos de carbono, por un átomo de deuterio. Los isótopos de carbono incluyen ¹³C y ¹⁴C.

Los compuestos de la invención marcados isotópicamente se pueden preparar generalmente por técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia o por procedimientos análogos a los descritos en el presente documento, usando un reactivo marcado isotópicamente apropiado en lugar del reactivo no marcado empleado de otro modo. Tales compuestos tienen diversos usos potenciales, por ejemplo, como patrones y reactivos para determinar la capacidad de un compuesto farmacéutico potencial de unirse a proteínas o receptores diana o para la formación de imágenes de compuestos de esta invención unidos a receptores biológicos *in vivo* o *in vitro*.

El término "solvato" significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas de disolvente, ya sea orgánico o inorgánico. Esta asociación física incluye enlaces de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando se incorporan una o más moléculas de disolvente en la red cristalina del sólido cristalino. Las moléculas de disolvente en el solvato pueden estar presentes en una disposición regular y/o una disposición no ordenada. El solvato puede comprender una cantidad tanto estequiométrica como no estequiométrica de las moléculas de disolvente. "Solvato" abarca solvatos tanto en fase de solución como aislables. Los solvatos a modo de ejemplo incluyen, pero sin limitación, hidratos, etanolatos, metanolatos e isopropanolatos. Los métodos de solvatación se conocen generalmente en la técnica.

Las abreviaturas, tal como se usan en el presente documento, se definen de la siguiente manera: "1 x" para una vez, "2 x" para dos veces, "3 x" para tres veces, "°C" para grados Celsius, "equiv." para equivalente o equivalentes, "g" para gramo o gramos, "mg" para miligramo o miligramos, "l" para litro o litros, "ml" para mililitro o mililitros, "μl" para microlitro o microlitros, "N" para normal, "M" para molar, "mmol" para milimol o milimoles, "min" para minuto o min, "h" para hora o h, "ta" para temperatura ambiente, "TR" para tiempo de retención, "atm" para atmósfera, "MPa, (psi)" para megapascals (libras por pulgada cuadrada), "conc." para concentrado, "ac" para "acuoso", "sat" o "sat." para saturado, "PM" para peso molecular, "pf" para punto de fusión, "EM" o "Espec. Masas" para espectrometría de masas, "IEN" para espectroscopía de masas con ionización por electronebulización, "HR" para alta resolución, "HRMS" para espectrometría de masas de alta resolución, "CLEM" para cromatografía líquida - espectrometría de masas, "HPLC" para cromatografía líquida de alta presión, "HPLC FI" para HPLC de fase inversa, "TLC" o "tlc" para cromatografía en capa fina, "RMN" para espectroscopía de resonancia magnética nuclear, "nOe" para espectroscopía nuclear de efecto Overhauser, ¹H para protón, δ para delta, s para singlete, d para doblete, t para triplete, c para cuadruplete, m para multiplete, a para ancho, Hz para hercio y α, β, R, S, E, Z y

"ee" son designaciones estereoquímicas familiares para un experto en la técnica.

AcOH u HOAc	ácido acético
ACN	acetonitrilo
Alq	alquilo
BBr ₃	tribromuro de boro
Bn	bencilo
Boc	<i>tert</i> -butiloxicarbonilo
reactivo BOP	hexafluorofosfato de benzotriazol-1-iloxitris(dimetilamino)fosfonio
Bu	butilo
<i>i</i> -Bu	isobutilo
<i>t</i> -Bu	<i>tert</i> -butilo
<i>t</i> -BuOH	<i>tert</i> -butanol
<i>n</i> BuLi	<i>n</i> Butilitio
Cbz	carbobenciloxi
CDCl ₃	deutero-cloroformo
CD ₃ OD	deutero-metanol
CH ₂ Cl ₂	diclorometano
CH ₃ CN	acetonitrilo
CHCl ₃	cloroformo
CO ₂	dióxido de carbono
DCM	diclorometano
DIEA, DIPEA o	diisopropiletilamina
base de Hunig,	dimetilformamida
DMF	
DMSO	dimetilsulfóxido
EDC	1-etil-3-(3-dimetilaminopropil)carbodiimida
Et	etilo
Et ₃ N o TEA	triethylamina
Et ₂ O	éter dietílico
EtOAc	acetato de etilo
EtOH	etanol
HCl	ácido clorhídrico
HOAT	1-hidroxi-7-azabenzotriazol
HPLC	cromatografía líquida de alto rendimiento
K ₂ CO ₃	carbonato potásico
K ₂ HPO ₄	hidrogenofosfato potásico
CLEM	cromatografía líquida - espectrometría de masas
LiHMDS	bis(trimetilsilil)amida de litio
LG	grupo saliente
Me	metilo
MeOH	metanol
MgSO ₄	sulfato de magnesio
MsOH o MSA	ácido metilsulfónico
NBS	N-bromosuccinimida
NaCl	cloruro sódico
Na ₂ CO ₃	carbonato sódico
NaHCO ₃	bicarbonato sódico
NaOH	hidróxido sódico
Na ₂ SO ₄	sulfato sódico
NH ₃	amoníaco
NH ₄ Cl	cloruro de amonio
NH ₄ OAc	acetato de amonio
PdCl ₂ (dppf)	[1,1'-Bis(difenilfosfino)ferroceno]dicloropaladio (II)
Pd(OAc) ₂	acetato de paladio (II)
Pd(PPh ₃) ₄	tetraquis(trifenilfosfina)paladio (0)
PG	grupo protector
Ph	fenilo

Pr	propilo
<i>i</i> -Pr	isopropilo
<i>i</i> -PrOH o IPA	isopropanol
Tr	tiempo de retención
SiO ₂	óxido de sílice
SFC	cromatografía de fluidos supercríticos
TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
THF	tetrahidrofurano
TiCl ₄	tetracloruro de titanio
T3P®	anhídrido cíclico del ácido 1-propanofosfónico

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de diversas formas conocidas para un experto en la técnica de la síntesis orgánica. Los compuestos de la presente invención pueden sintetizarse usando los métodos descritos más adelante, junto con métodos sintéticos conocidos en la técnica de química orgánica sintética o por variaciones de los mismos según apreciarán los expertos en la técnica. Los métodos preferidos incluyen, pero sin limitación, los descritos a continuación. Las reacciones se realizan en un disolvente o una mezcla de disolventes adecuada para los reactivos y materiales empleados y adecuados para que las transformaciones se estén efectuando. Los expertos en la técnica de síntesis orgánica entenderán que la funcionalidad presente en la molécula debe ser consistente con las transformaciones propuestas. Algunas veces esto requerirá un criterio para modificar el orden de las etapas sintéticas o para seleccionar un esquema de proceso concreto sobre otro para obtener un compuesto deseado de la invención.

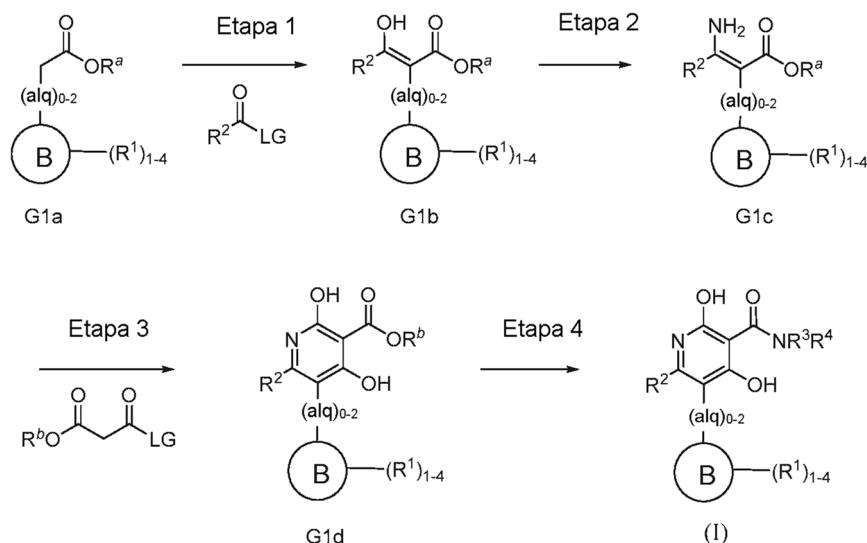
Los nuevos compuestos de la presente invención pueden prepararse usando las reacciones y técnicas descritas en esta sección. También, en la descripción de los métodos sintéticos descritos a continuación, debe entenderse que todas las condiciones de reacción propuestas, incluyendo la elección del disolvente, la atmósfera de reacción, la temperatura de reacción, la duración del experimento y los procedimientos de tratamiento, se seleccionan para que sean las condiciones estándar para esa reacción, que deben ser fácilmente reconocibles por un experto en la materia. Las restricciones a los sustituyentes que son compatibles con las condiciones de reacción serán fácilmente evidentes para un experto en la materia y entonces deben usarse métodos alternativos.

SÍNTESIS

Pueden prepararse los compuestos de Fórmula (I) mediante los procesos a modo de ejemplo descritos en los siguientes esquemas y ejemplos funcionales, así como en procedimientos relevantes publicados en la literatura que son usados por un experto en la materia. Los reactivos y procedimientos a modo de ejemplo para estas reacciones aparecen en lo sucesivo en el presente documento y en los ejemplos funcionales. La protección y la desprotección en los procesos siguientes pueden realizarse por procedimientos habitualmente conocidos en la técnica (véase, por ejemplo, Wuts, P. G. M. et al., *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 4ª Edición, Wiley (2007)). Se encuentran métodos generales de síntesis orgánica y transformación de grupos funcionales en: Trost, B. M. et al., eds., *Comprehensive Organic Synthesis: Selectivity, Strategy & Efficiency in Modern Organic Chemistry*, Pergamon Press, Nueva York, NY (1991); Smith, M. B. et al., *March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure*, 6ª edición, Wiley & Sons, Nueva York, NY (2007); Katritzky, A.R. et al., eds., *Comprehensive Organic Functional Groups Transformations II*, 2ª Edición, Elsevier Science Inc., Tarrytown, NY (2004); Larock, R.C., *Comprehensive Organic Transformations*, VCH Publishers, Inc., Nueva York, NY (1999) y las referencias en los mismos.

Los compuestos de Fórmula I pueden prepararse como se describe en el Esquema 1.

Esquema 1



La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1b mediante condensación de un éster de Fórmula G1a con un ácido R^2CO-LG , donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos y similares). Son disolventes preferidos, éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares) y disolventes apróticos polares (tales como N,N-dimetilformamida). Son bases preferidas, amidas metálicas (tales como bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio y similares) e hidruros metálicos (tales como hidruro sódico y similares).

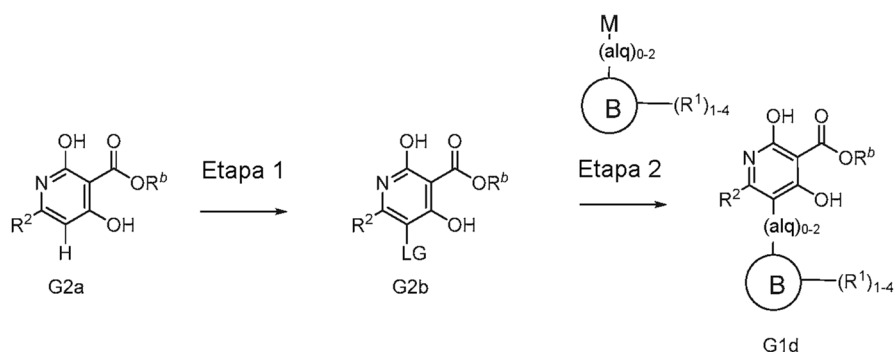
La Etapa 2 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1c mediante condensación de compuestos de Fórmula G1b con amoníaco. Son fuentes preferidas de amoníaco, amoníaco (gas) o sales del mismo (tal como acetato de amonio, formiato de amonio y similares). Son disolventes preferidos, alcoholes (tales como metanol, etanol y similares).

La Etapa 3 describe la preparación de compuestos de piridina de Fórmula G1d a partir de compuestos de fórmula G1c mediante condensación con derivados de malonato R^bOOCCH_2CO-LG , donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos o alcóxidos, tales como etóxido y similares) en presencia de base. El proceso puede realizarse en una sola etapa o por etapas. Son disolventes preferidos para la primera etapa del proceso de dos etapas, disolventes halogenados (tales como DCM y similares), éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares) y agua. Son bases preferidas para la primera etapa del proceso de dos etapas, aminas terciarias (tales como TEA, DIEA y similares) y carbonatos, bicarbonatos e hidróxidos de metal alcalino (tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico, hidróxido sódico y similares). Son disolventes preferidos para la segunda etapa y para el proceso de una sola etapa, alcoholes (tales como MeOH y EtOH y similares). Son bases preferidas para la segunda etapa y para el proceso de una sola etapa, alcóxidos de metal alcalino (tales como etóxido sódico y similares).

La Etapa 4 describe la preparación de compuestos de Fórmula (I) a partir de los ésteres correspondientes de Fórmula G1d con aminas de NHR^3R^4 . Una condición de reacción preferida es calentar a temperatura elevada (tal como de 100 °C a 160 °C) con la ayuda de un reactor de microondas y los disolventes preferidos son etanol y DMF. Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula (I) a partir de los ésteres correspondientes de Fórmula G1d y aminas de NHR^3R^4 utilizando catalizadores. Son catalizadores preferidos, 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT) y *terc* butóxido de circonio (IV) ($Zr(OtBu)_4$) y un disolvente preferido es tolueno.

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula G1d en el Esquema 1 como se describe en el Esquema 2.

Esquema 2

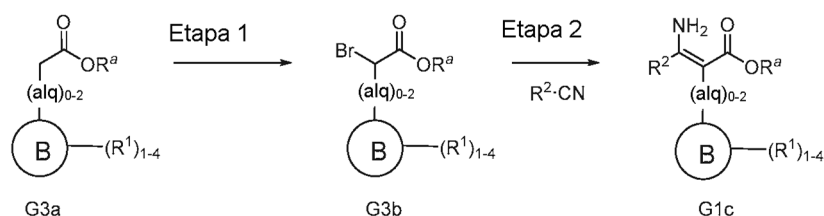


La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula G2b a partir de un compuesto de Fórmula G2a (preparado como se describe en el documento W2007/197478), donde LG representa un grupo saliente (tal como halógenos, preferiblemente bromo). Son reactivos preferidos para incorporar el grupo saliente, fuentes de bromo (tales como bromo elemental y NBS, y similares). Son disolventes preferidos, disolventes halogenados (tales como DCM y similares).

La Etapa 2 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1d mediante acoplamiento de un reactivo organometálico $M-(alq)_{0-2}-B-(R^1)_{1-4}$ con un compuesto de Fórmula G2b. El reactivo organometálico $M-(alq)_{0-2}-B-(R^1)_{1-4}$ se genera preferiblemente por reacción de un ácido o éster alquilborónico $B(OR)_2-(alq)_{0-2}-B-(R^1)_{1-4}$, $R = H$ o alquilo, con un catalizador de metal de transición (tal como $Pd(PPh_3)_4$ y $Pd(OAc)_2$, y similares). Son disolventes preferidos, éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares), disolventes apróticos (tales como tolueno y similares) y agua. Son bases preferidas, carbonatos y bicarbonatos de metal alcalino (tales como carbonato sódico, bicarbonato sódico y similares).

Como alternativa, pueden prepararse compuestos de Fórmula G1c en el Esquema 1 como se describe en el Esquema 3.

Esquema 3



La Etapa 1 describe la preparación de compuestos de Fórmula G3b mediante bromación de un éster de Fórmula G3a. Son fuentes de bromo preferidas, bromo elemental y NBS, y similares. Son disolventes preferidos, éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares). Son bases preferidas, amidas metálicas (tales como bis(trimetilsilil)amida de litio y diisopropilamida de litio y similares) e hidruros metálicos (tales como hidruro sódico y similares).

La Etapa 2 describe la preparación de compuestos de Fórmula G1c a partir de compuestos de Fórmula G3b mediante condensación con nitrilo R^2-CN en presencia de un metal de transición. El metal de transición preferido es cinc, y puede usarse un cocatalizador (óxido de cinc, óxidos alquilsulfónicos y similares). Pueden usarse disolventes inertes, tales como éteres (tales como tetrahidrofurano, dioxano y similares) y disolventes apróticos (tales como tolueno y similares), la reacción se ejecuta preferiblemente en condiciones puras.

IV. BIOLOGÍA

El receptor de APJ se descubrió en 1993 como un receptor acoplado a proteína G huérfano (GPCR) y posteriormente se descubrió que reconocía al péptido de apelina como su ligando endógeno. Perteneció a la clase A de GPCR y tiene una estructura de 7 dominios transmembrana clásica, que muestra la máxima homología de secuencia con el receptor de angiotensina AT1 (para una revisión, véase Pitkin, S.L. et al., Pharmacol. Rev., 62(3):331-342 (2010)). APJ se expresa en una gran variedad de tejidos periféricos y el SNC y tiene una expresión relativamente elevada en la placenta, miocardio, células endoteliales vasculares, células de músculo liso así como en miocitos cardíacos (Kleinz, J.M. et al., Pharmacol. Ther., 107(2):198-211(2005)). El péptido de apelina se identificó originalmente en extracto de estómago bovino y hasta la fecha sigue siendo el único ligando endógeno y agonista del receptor de APJ (Tatemoto, K. et al., Biochem. Biophys. Res. Commun., 255:471-476 (1998)). La expresión en tejido del gen de apelina se asemeja estrechamente con el patrón de expresión de APJ y se ha

propuesto que actúa de una manera autocrina o paracrina, a menudo ejemplificada por referencia al "sistema de apelina-APJ". El gen de apelina codifica un péptido precursor de 77 aminoácidos que se escinde para formar péptido secretado maduro que se somete a escisión proteolítica adicional, formando fragmentos C-terminales más cortos. Apelina-36, -17 y -13 representan las principales formas activas, siendo la forma piroglutamada de apelina-13 la forma más estable y más abundante presente en el tejido cardíaco (Maguire, J.J. et al., *Hypertension*, 54(3):598-604 (2009)). La apelina tiene una semivida muy corta en circulación, estimada en menos de 5 minutos (Japp, A.G. et al., *Circulation*, 121(16):1818-1827 (2010)).

Se sabe que la activación de APJ inhibe los niveles de AMP cíclico (AMPc) estimulados por forskolina de un modo sensible a la toxina tetrofénica, indicando el acoplamiento a las proteínas Gi. Se ha comunicado que la afinidad de unión de apelina y los valores de CE_{50} en el ensayo de AMPc se encuentran en el intervalo sub-nanomolar (para una revisión, véase Pitkin, S.L. et al., *Pharmacol. Rev.*, 62(3): 331-342(2010)). Además de la inhibición del AMPc, la activación del receptor de APJ también ocasiona el reclutamiento de β -arrestina, la internalización del receptor y la activación de cinasas reguladas extracelularmente (ERK) (para una revisión, véase Kleinz, J.M. et al., *Pharmacol. Ther.*, 107(2): 198-211 (2005)). Sigue sin estar claro en la actualidad cuáles de estos mecanismos de señalización contribuyen a la modulación de los efectos fisiológicos aguas debajo de la apelina. Se ha demostrado que el receptor de APJ interactúa con el receptor de AT1. Aunque la apelina no se une a AT1 y la angiotensina no se une a APJ, se ha propuesto que ciertas acciones fisiológicas de la apelina están mediadas, al menos en parte, mediante el antagonismo funcional de la angiotensina II y la vía del receptor de AT1 (Chun, A.J. et al., *J. Clin. Invest.*, 118(10):3343-3354 (2008)).

También es deseable y preferible encontrar compuestos con características ventajosas y mejoradas, en comparación con los agentes para el tratamiento de la IC conocidos, en una o más de las siguientes categorías que se proporcionan como ejemplos y no pretenden ser limitantes: (a) propiedades farmacocinéticas, incluyendo biodisponibilidad oral, semivida y eliminación; (b) propiedades farmacéuticas; (c) necesidades de dosificación; (d) factores que reducen las características de la concentración sanguínea del fármaco de pico a valle; (e) factores que aumentan la concentración de fármaco activo en el receptor; (f) factores que reducen la posibilidad de interacciones clínicas entre fármacos; (g) factores que reducen el potencial de efectos secundarios adversos, incluyendo selectividad frente a otras dianas biológicas; y (h) índice terapéutico mejorado.

Como se usa en el presente documento, el término "paciente" abarca todas las especies de mamíferos.

Como se usa en el presente documento, el término "sujeto" se refiere a cualquier organismo humano o no humano que pueda beneficiarse potencialmente del tratamiento con un agonista de APJ. Los sujetos a modo de ejemplo incluyen seres humanos de cualquier edad con factores de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardíaca y las secuelas de la misma, angina, isquemia, isquemia cardíaca, infarto de miocardio, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, hipertensión, complicaciones vasculares de la diabetes, obesidad o endotoxemia, ictus, así como aterosclerosis, arteriopatía coronaria, síndrome coronario agudo y/o dislipidemias.

Como se usa en el presente documento, "tratar" o "tratamiento" abarca un tratamiento de una patología en un mamífero, particularmente en un ser humano, e incluye: (a) inhibir una patología, es decir, detener su desarrollo; y/o (b) aliviar una patología, es decir, provocar la regresión de una patología.

Como se usa en el presente documento, "profilaxis" es el tratamiento protector de una patología para reducir y/o minimizar el riesgo y/o reducir el riesgo de recurrencia de una patología mediante la administración a un paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención o un estereoisómero, un tautómero, una sal farmacéuticamente aceptable o un solvato del mismo. Los pacientes pueden seleccionarse para terapia profiláctica basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica en comparación con la población general. Para el tratamiento profiláctico, las afecciones de la patología clínica pueden haberse presentado o no aún. El tratamiento "profiláctico" puede dividirse en (a) profilaxis primaria y (b) profilaxis secundaria. La profilaxis primaria se define como el tratamiento para reducir o minimizar el riesgo de una patología en un paciente que aún no se ha presentado con una patología clínica, mientras que la profilaxis secundaria se define como minimizar o reducir el riesgo de una recurrencia o segunda aparición de la misma patología clínica o una similar.

Como se usa en el presente documento, "prevención" abarca el tratamiento preventivo de una patología subclínica en un mamífero, particularmente en un ser humano, dirigidas a la probabilidad de la aparición de una patología clínica. Los pacientes se seleccionan para la terapia preventiva basándose en factores que se sabe que aumentan el riesgo de padecer una patología clínica, en comparación con la población general.

Se entiende que "cantidad terapéuticamente eficaz" incluye una cantidad de un compuesto de la presente invención que es eficaz cuando se administra sola o en combinación para modular a APJ y/o para prevenir o tratar los trastornos listados en el presente documento. Cuando se aplica a una combinación, el término se refiere a cantidades combinadas de los principios activos que dan como resultado el efecto preventivo o terapéutico, ya se administren en combinación, en serie o de manera simultánea.

A. MÉTODOS DE ENSAYO

Ensayo de acumulación de AMPc intracelular

- 5 Se usaron células HEK293 que expresaban de manera estable el receptor de APJ para evaluar la actividad de los compuestos. Las células cultivadas se desprendieron y resuspendieron en el tampón de ensayo de fluorescencia resuelta en tiempo homogénea de AMPc (HTRF) (Cisbio, n.º de cat; #62AM4PEJ). El ensayo se llevó a cabo en placas de ensayo de 384 pocillos (Perkin-Elmer; n.º de cat. 6008289) de acuerdo con el protocolo de ensayo proporcionado por el fabricante. Se añadieron diluciones seriadas de un compuesto junto con tampón de ensayo que contenía IBMX 0,2 nM y forskolina 2 µM a cada pocillo que contenía 5.000 células y se incubaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. Posteriormente, se añadió el reactivo D2 de AMPc en el tampón de lisis, seguido del anticuerpo EuK (Cisbio; n.º de cat. 62AM4PEJ) y se incubó durante 60 min. La relación de emisión de fluorescencia se midió usando un fluorómetro. Se calcularon las concentraciones intracelulares de AMPc (inhibición estimulada por compuesto de la producción de AMPc mediada por forskolina) mediante extrapolación a partir de una curva patrón usando concentraciones conocidas de AMPc. Los valores de CE_{50} se obtuvieron ajustando los datos a una curva de respuesta a la dosis sigmoidal con pendiente variable. La inhibición máxima obtenible de los niveles de AMPc inducidos por forskolina ($Y_{m\acute{a}x}$) para cada compuesto se expresó como el porcentaje relativo de inhibición obtenido usando el péptido de apelina-13 piroglutamato ((Pyr1)apelina-13), que se estableció al 100 %.

- 20 Los ejemplos divulgados a continuación se evaluaron en los ensayos de APJ *in vitro* descritos anteriormente y se observó que tenían actividad de AMP cíclico de APJ humano (hcAMP). El valor de CE_{50} de cada compuesto se presenta al final de la descripción del ejemplo.

- 25 Los compuestos de la presente invención poseen actividad como agonistas del receptor de APJ y, por lo tanto, pueden usarse en el tratamiento de enfermedades asociadas con la actividad de APJ. Por consiguiente, los compuestos de la presente invención se pueden administrar a mamíferos, preferentemente a seres humanos, para el tratamiento de diversas dolencias y trastornos, incluyendo, pero sin limitación, tratar, prevenir o frenar la progresión de la insuficiencia cardíaca, arteriopatía coronaria, vasculopatía periférica, aterosclerosis, diabetes, síndrome metabólico y las secuelas de las mismas, hipertensión, hipertensión pulmonar, trastornos cerebrovasculares, fibrilación auricular, angina, isquemia, ictus, infarto de miocardio, síndrome coronario agudo, lesión por reperfusión, restenosis angioplástica, complicaciones vasculares de la diabetes y obesidad.

- 35 La actividad biológica de los compuestos ejemplificados de la presente invención determinada mediante el ensayo descrito anteriormente se muestra al final de cada ejemplo. Los intervalos de potencia de CE_{50} de AMPc de APJ son los siguientes: A = 0,01 - 10 nM; B = 10,01 - 100 nM; C = 100,01 - 300 nM.

V. COMPOSICIONES FARMACÉUTICAS, FORMULACIONES Y COMBINACIONES

- 40 Los compuestos de la presente invención se pueden administrar para cualquiera de los usos descritos en el presente documento por cualquier medio adecuado, por ejemplo, por vía oral, tales como comprimidos, cápsulas (cada una de las que incluye formulaciones de liberación sostenida o de liberación programada), píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones (incluyendo nanosuspensiones, microsuspensiones, dispersiones liofilizadas), jarabes y emulsiones; por vía sublingual; por vía bucal; por vía parenteral, tal como mediante inyección subcutánea, intravenosa, intramuscular o intraesternal o técnicas de infusión (por ejemplo, en forma de soluciones o suspensiones acuosas o no acuosas inyectables estériles); por vía nasal, incluyendo la administración a las membranas nasales, tal como mediante pulverizador para inhalación; por vía tópica, tal como en forma de una crema o pomada; o por vía rectal, tal como en forma de supositorios. Se pueden administrar solos, pero generalmente se administrarán con un portador seleccionado basándose en la ruta de administración escogida y a la práctica farmacéutica normalizada.

- 50 La frase "composición farmacéutica" significa una composición que comprende un compuesto de la invención junto con al menos un vehículo adicional farmacéuticamente aceptable. Un "transportador farmacéuticamente aceptable" se refiere a medios generalmente aceptados en la técnica para la administración de agentes biológicamente activos a animales, en particular, mamíferos, incluyendo, es decir, adyuvante, excipiente o vehículo, tal como diluyentes, agentes conservantes, cargas, agentes reguladores de flujo, agentes disgregantes, agentes humectantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, agentes edulcorantes, agentes aromatizantes, agentes perfumantes, agentes antibacterianos, agentes antifúngicos, agentes lubricantes y agentes dispensadores, dependiendo de la naturaleza del modo de administración y las formas farmacéuticas.

- 60 Los portadores farmacéuticamente aceptables se formulan de acuerdo con un número de factores bien dentro del alcance de los expertos en la materia. Estos incluyen, sin limitación: el tipo y la naturaleza del principio activo que se vaya a formular; el sujeto al cual se vaya a administrar la composición que contiene el principio; la vía de administración prevista de la composición; y la indicación terapéutica considerada como objetivo. Los portadores farmacéuticamente aceptables incluyen medios líquidos tanto acuosos como no acuosos, así como diversas formas farmacéuticas sólidas y semisólidas. Dichos portadores pueden incluir una serie de ingredientes y aditivos diferentes además del principio activo, incluyéndose dichos ingredientes adicionales en la formulación por diversos motivos, por

ejemplo, estabilización del principio activo, aglutinantes, etc., bien conocidos por los expertos en la materia. Las descripciones de portadores farmacéuticamente aceptables adecuados y de los factores implicados en su selección, se encuentran en diversas fuentes fácilmente disponibles tales como, por ejemplo, Allen, Jr., L.V. et al., Remington: The Science and Practice of Pharmacy (2 Volúmenes), 22.^a edición, Pharmaceutical Press (2012).

5 La pauta posológica para los compuestos de la presente invención, por supuesto, variará dependiendo de factores conocidos, tales como las características farmacodinámicas del agente particular y su modo y vía de administración; la especie, edad, sexo, salud, el estado médico y el peso del destinatario; la naturaleza y el alcance de los síntomas; la clase de tratamiento concurrente; la frecuencia del tratamiento; la vía de administración, la función renal y hepática
10 del paciente y el efecto deseado.

A modo de guía general, la dosificación oral diaria de cada principio activo, cuando se usa para los efectos indicados, variará entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 5000 mg al día, preferentemente entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1000 mg al día y, de la forma más preferente entre aproximadamente
15 0,1 y aproximadamente 250 mg al día. Por vía intravenosa, las dosis más preferidas variarán de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10 mg/kg/minuto durante una infusión a velocidad constante. Los compuestos de la presente invención pueden administrarse en una única dosis diaria o la dosificación diaria total puede administrarse en dosis divididas de dos, tres o cuatro veces al día.

20 Los compuestos se administran normalmente mezclados con diluyentes, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados colectivamente en el presente documento como portadores farmacéuticos) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista, por ejemplo, comprimidos orales, cápsulas, elixires y jarabes, y de forma consistente con las prácticas farmacéuticas convencionales.

25 Las formas farmacéuticas (composiciones farmacéuticas) adecuadas para la administración pueden contener de aproximadamente 1 miligramo a aproximadamente 2000 miligramos de ingrediente activo por unidad de dosificación. En estas composiciones farmacéuticas el principio activo estará habitualmente presente en una cantidad de aproximadamente el 0,1-95 % en peso basado en el peso total de la composición.

30 Una cápsula típica para administración oral contiene al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg), lactosa (75 mg) y estearato de magnesio (15 mg). La mezcla se pasa a través de un tamiz de malla 60 y se envasa en una cápsula de gelatina del n.º 1.

35 Se produce una preparación inyectable típica colocando asépticamente al menos uno de los compuestos de la presente invención (250 mg) en un vial, liofilizando y sellando asépticamente. Para su uso, el contenido del vial se mezcla con 2 ml de solución salina fisiológica, para producir una preparación inyectable.

40 La presente invención incluye en su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden, como principio activo, una cantidad terapéuticamente eficaz de al menos uno de los compuestos de la presente invención, solo o en combinación con un vehículo farmacéutico. Opcionalmente, los compuestos de la presente invención pueden usarse solos, en combinación con otros compuestos de la invención o en combinación con uno o más de otros agentes terapéuticos, por ejemplo, agentes usados en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca u otro material farmacéuticamente activo.

45 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con otros agonistas de APJ o uno o más agentes terapéuticos adecuados útiles en el tratamiento de los trastornos anteriormente mencionados, incluyendo: agentes para tratar la insuficiencia cardíaca, agentes antihipertensores, agentes antiateroscleróticos, agentes antidislipídicos, agentes antidiabéticos, agentes antihiperglucémicos, agentes antihiperinsulinémicos, agentes antitrombóticos, agentes antirretinopáticos, agentes antineuropáticos, agentes antinefropáticos, agentes
50 antiisquémicos, agentes antiobesidad, agentes antihiperlipidémicos, agentes antihipertrigliceridémicos, agentes antihipercolesterolémicos, agentes contra la restenosis, agentes antipancaeáticos, agentes hipolipemiantes, agentes anorexigénicos, agentes potenciadores de la memoria, agentes contra la demencia, agentes promotores de la cognición, supresores del apetito y agentes para tratar la arteriopatía periférica.

55 Los compuestos de la presente invención pueden emplearse en combinación con agentes terapéuticos adicionales seleccionados entre uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes terapéuticos en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la arteriopatía coronaria: inhibidores de ACE, β -bloqueantes, diuréticos, antagonistas del receptor mineralocorticoide, inhibidores de la renina, bloqueantes de los canales de calcio, antagonistas del receptor de angiotensina II, nitratos, compuestos de digitalina, agentes inotrópicos y agonistas de β -receptores, agentes antihiperlipidémicos, agentes de elevación de HDL en plasma, agentes
60 antihipercolesterolémicos, inhibidores de la biosíntesis de colesterol (tales como inhibidores de HMG CoA reductasa), agonistas de LXR, probucol, raloxifeno, ácido nicotínico, niacinamida, inhibidores de la absorción del colesterol, secuestrantes de ácidos biliares (tales como resinas de intercambio aniónico, o aminos cuaternarias (por ejemplo, colestiramina o colestipol)), inductores del receptor de la lipoproteína de baja densidad, clofibrato, fenofibrato, benzofibrato, cipofibrato, gemfibrozil, vitamina B₆, vitamina B₁₂, vitaminas anti-oxidantes, agentes contra la diabetes, inhibidores de la agregación plaquetaria, antagonistas de receptor de fibrinógeno, aspirina y derivados
65

del ácido fólico.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes antidiabéticos, dependiendo de la terapia diana deseada. Los estudios indican que la modulación de la diabetes y la hiperlipidemia pueden mejorarse adicionalmente mediante la adición de un segundo agente al régimen terapéutico. Los ejemplos de agentes antidiabéticos incluyen, pero sin limitación, sulfonilureas (tales como clorpropamida, tolbutamida, acetohexamida, tolazamida, gliburida, gliclazida, glinasa, glimepirida y glipizida), biguanidas (tales como metformina), tiazolidinadionas (tales como ciglitazona, pioglitazona, troglitazona y rosiglitazona), y sensibilizadores a la insulina relacionados, tales como activadores selectivos y no selectivos de PPAR α , PPAR β y PPAR γ ; deshidroepiandrosterona (también denominada DHEA o su éster de sulfato conjugado, DHEA-SO $_4$); anti-glucocorticoides; inhibidores de TNF α ; inhibidor de dipeptidil peptidasa IV (DPP4) (tal como sitagliptina, saxagliptina), agonistas o análogos de GLP-1 (tales como exenatida), inhibidores de α -glucosidasa (tales como acarbosa, miglitol y voglibosa), pramlintida (un análogo sintético de la hormona humana amilina), otros secretagogos de insulina (tales como repaglinida, gliquidona y nateglinida), insulina, así como los agentes terapéuticos analizados anteriormente para el tratamiento de la insuficiencia cardíaca y la aterosclerosis.

Los compuestos de la invención pueden usarse en combinación con uno o más, preferentemente de uno a tres, de los siguientes agentes contra la obesidad seleccionados entre fenilpropanolamina, fentermina, dietilpropión, mazindol, fenfluramina, dexfenfluramina, fentiramina, agentes agonistas del receptor β_3 -adrenérgico; sibutramina, inhibidores de la lipasa gastrointestinal (tales como orlistat) y leptinas. Otros agentes usados en el tratamiento de obesidad o trastornos relacionados con la obesidad incluyen neuropéptido Y, enterostatina, colecistocinina, bombesina, amilina, receptores de histamina H3, moduladores del receptor de dopamina D $_2$, hormona estimuladora de melanocitos, factor de liberación de corticotrofina, galanina y ácido gamma amino butírico (GABA).

Los anteriores agentes terapéuticos diferentes, cuando se emplean en combinación con los compuestos de la presente invención, pueden usarse, por ejemplo, en las cantidades indicadas en *Physicians' Desk Reference*, como en las patentes indicadas anteriormente o como se determina de otro modo por un experto en la materia.

En particular cuando se proporcionan en forma de dosis unitaria, existe el potencial de una interacción química entre los principios activos combinados. Por este motivo, cuando se combinan el compuesto de la presente invención y un segundo agente terapéutico en una sola dosis unitaria, se formulan de tal forma que aunque se combinen los principios activos en una sola dosis unitaria, se minimiza el contacto físico entre los principios activos (es decir, se reduce). Por ejemplo, un principio activo puede recubrirse entéricamente. Al recubrir entéricamente uno de los principios activos, es posible no solo minimizar el contacto entre los principios activos combinados, pero también controlar la liberación de uno de estos componentes en el tracto gastrointestinal, de tal forma que uno de estos componentes no se libera en el estómago, sino que se libera en el intestino. También puede recubrirse uno de los principios activos con un material que efectúe una liberación sostenida por todo el tracto gastrointestinal y también sirve para minimizar el contacto físico entre los principios activos combinados. Además, el componente de liberación sostenida puede además recubrirse entéricamente de tal forma que la liberación de este componente se produce únicamente en el intestino. Otra estrategia más podría implicar formular un producto combinado en el que el primer componente se recubre con un polímero de liberación sostenida y/o entérica y el otro componente también se recubre con un polímero, tal como una hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC) de bajo grado de viscosidad u otros materiales adecuados, tal como se conoce en la técnica, para separar adicionalmente los componentes activos. El recubrimiento polimérico tiene como función formar una barrera adicional frente a la interacción con el otro componente.

Estas y otras formas de minimizar el contacto entre los componentes de los productos de combinación de la presente invención, ya se administren en una sola forma de dosificación o se administren en formas separadas pero a la vez por la misma vía, serán fácilmente evidentes para los expertos en la materia, una vez provistos de la presente divulgación.

Los compuestos de la presente invención pueden administrarse solos o en combinación con uno o más agentes terapéuticos adicionales. Por "administrado en combinación" o "terapia de combinación" se entiende que el compuesto de la presente invención y uno o más agentes terapéuticos adicionales se administran a la vez al mamífero a tratar. Cuando se administran en combinación, cada componente puede administrarse al mismo tiempo o secuencialmente en cualquier orden en puntos de tiempo diferentes. Por lo tanto, cada componente puede administrarse separadamente pero lo suficientemente cerca en el tiempo para proporcionar el efecto terapéutico deseado.

Los compuestos de la presente invención también son útiles como compuestos patrón o de referencia, por ejemplo como un patrón de calidad o control, en pruebas o ensayos que implican al receptor de APJ y la actividad de apelina. Dichos compuestos pueden proporcionarse en un kit comercial, por ejemplo, para su uso en investigación farmacéutica que implica a APJ y apelina o actividad contra la insuficiencia cardíaca. Por ejemplo, un compuesto de la presente invención podría usarse como una referencia en una prueba para comparar su actividad conocida con un compuesto con una actividad desconocida. Esto aseguraría al experimentador que la prueba se estaba realizando apropiadamente y proporciona una base para la comparación, especialmente si el compuesto de ensayo era un

derivado del compuesto de referencia. Cuando se desarrollan nuevas pruebas o protocolos, podrían usarse compuestos de acuerdo con la presente invención para ensayar su eficacia.

Los compuestos de la presente invención también pueden usarse en ensayos diagnósticos que implican APJ y apelina.

La presente divulgación también abarca un artículo de fabricación. Como se usa en el presente documento, se entiende que un artículo de fabricación incluye, pero sin limitación, kits y envases. El artículo de fabricación de la presente invención, comprende:

(a) un primer envase; (b) una composición farmacéutica localizada dentro del primer envase, en donde la composición, comprende un primer agente terapéutico, que comprende: un compuesto de la presente invención o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo; y, (c) un prospecto que indica que la composición farmacéutica puede usarse para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina (como se ha definido anteriormente). En otra realización, el prospecto indica que la composición farmacéutica puede usarse en combinación (como se ha definido anteriormente) con un segundo agente terapéutico para el tratamiento y/o la profilaxis de múltiples enfermedades o trastornos asociados con APJ y apelina. El artículo de fabricación puede comprender además: (d) un segundo recipiente, en donde los componentes (a) y (b) se localizan dentro del segundo envase y el componente (c) se localiza dentro o fuera del segundo envase. Localizado dentro del primer y el segundo envases significa que el envase respectivo mantiene el artículo dentro de sus límites.

El primer envase es un receptáculo usado para mantener una composición farmacéutica. Este envase puede ser para fabricar, almacenar, transportar y/o la venta individual/a granel. El primer envase tiene como objeto cubrir una botella, tarro, vial, matraz, jeringa, tubo (por ejemplo, para una preparación en crema) o cualquier otro envase utilizado para fabricar, mantener, almacenar o distribuir un producto farmacéutico.

El segundo envase es uno usado para mantener el primer envase y, opcionalmente, el prospecto. Los ejemplos del segundo envase incluyen, pero sin limitación, cajas (por ejemplo, de cartón o plástico), cajones de embalaje, cartones, bolsas (por ejemplo, bolsas de papel o de plástico), bolsitas y sacos. El prospecto puede estar fijado físicamente en el exterior del primer recipiente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión, o puede acomodarse dentro del segundo recipiente sin otro medio físico de unión al primer recipiente. Como alternativa, el prospecto se localiza en el exterior del segundo recipiente. Cuando se localiza en el exterior del segundo recipiente, es preferible que el prospecto esté fijado físicamente mediante cinta, pegamento, grapas u otro método de unión. Como alternativa, puede estar adyacente a o tocando el exterior del segundo recipiente sin estar físicamente fijado.

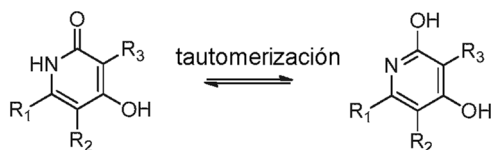
El prospecto es una pegatina, etiqueta, marcador, etc. que recita información con respecto a la composición farmacéutica localizada dentro del primer recipiente. La información citada normalmente será determinada por el organismo regulador gubernamental de la zona geográfica en que se va a comercializar el artículo de fabricación (por ejemplo, la Oficina federal estadounidense de alimentos y fármacos). Preferentemente, el prospecto recita específicamente las indicaciones para las que se ha aprobado la composición farmacéutica. El prospecto puede fabricarse con cualquier material sobre el que una persona pueda leer información contenida en el mismo o sobre el mismo. Preferentemente, el prospecto es un material imprimible (por ejemplo, papel, plástico, cartón, folio, papel o plástico con la parte de atrás adhesiva, etc.) sobre el cual se ha plasmado la información deseada (por ejemplo, impreso o aplicado).

Otras características de la invención serán evidentes en el transcurso de las siguientes descripciones de realizaciones a modo de ejemplo que se dan para ilustración de la invención y no se destinan a ser limitantes de la misma.

VI. Ejemplos

Los siguientes ejemplos se ofrecen a modo de ilustración, como un alcance parcial y realizaciones particulares de la invención y no pretenden limitar el ámbito de la invención. Las abreviaturas y símbolos químicos tienen sus significados habituales y de costumbre a menos que se indique lo contrario. A menos que se indique otra cosa, los compuestos descritos en el presente documento se han preparado, aislado y caracterizado usando los esquemas y otros métodos divulgados en el presente documento o pueden prepararse usando los mismos.

Como podría entender una persona con una habilidad habitual en la materia, una piridona en una molécula puede tautomerizarse en sus formas ceto y enol como se muestra en la siguiente ecuación, en la que R¹, R², R³ y R⁴ son como se han definido anteriormente, esta divulgación pretende cubrir todos los tautómeros posibles, incluso cuando una estructura representa solo uno de ellos.

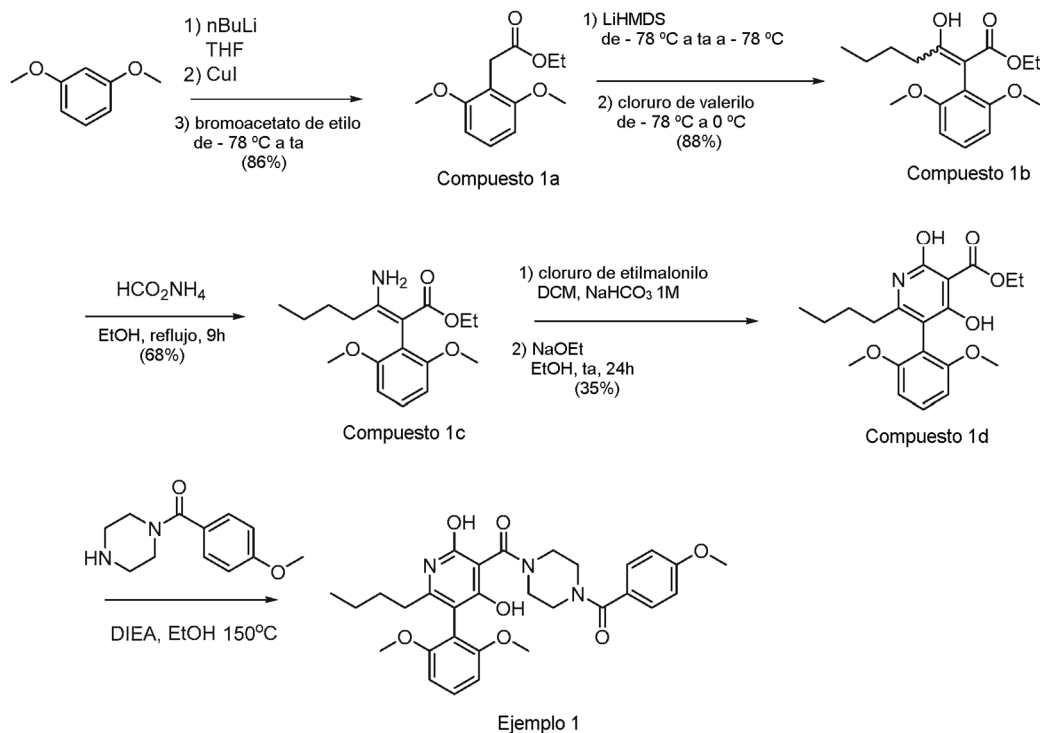


Descripción de métodos analíticos de CLEM:

- 5 Método A: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con NH₄OAc 10 mM; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 10 Método B: Columna: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: 5:95 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de ACN:agua con TFA al 0,1 %; Temperatura: 50 °C; Gradiente: 0-100 % de B durante 3 minutos, después una parada de 0,75 minutos a 100 % de B; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 15 Método C: Columna: PHENOMENEX® Luna 3 μ m C18 (2,0 x 30 mm); Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos, después una parada de 1 minutos a 100 % de B; Flujo: 1 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- 20 Método D: Waters Acquity UPLC BEH C18, 2,1 x 50 mm, partículas de 1,7 μ m; Fase móvil A: agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: ACN con TFA al 0,1 %; Gradiente: 2-98 % de B durante 1 minuto, después una parada de 0,5 minutos a 98 % de B; Flujo: 0,8 ml/min; Detección: UV a 220 nm.
- Método E: Columna: Phenomenex Luna 3u C18(2) 2,0 x 30 mm; Fase móvil A: 10:90 de MeOH:agua con NH₄OAc 10 mM; Fase móvil B: 90:10 de MeOH:agua con NH₄OAc 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 2 minutos; Flujo: 1,11 ml/min; Detección: UV a 220 nm.

Ejemplo 1

- 25 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol



Compuesto 1a. 2-(2,6-Dimetoxifenil)acetato de etilo

- 30 A una solución de 1,3-dimetoxibenceno (3,3 ml, 25 mmol) en THF (40 ml) se añadió gota a gota nBuLi 2,5 M en hexanos (10 ml, 25 mmol) durante un periodo de 10 min, después la mezcla se agitó durante 2 h. Se añadió

lentamente yoduro de cobre picado (I) (2,38 g, 12,5 mmol), después la mezcla de reacción se agitó durante 1 h, volviéndose homogénea. La mezcla se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota bromoacetato de etilo (2,8 ml, 25 mmol) durante 20 min. El baño frío se retiró y la mezcla se dejó calentar a temperatura ambiente. La mezcla se inactivó mediante la adición de agua, después se añadió Et₂O y la mezcla se filtró a través de celite. El filtrado se diluyó con K₂HPO₄ 1,5 N y se extrajo con Et₂O (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (MgSO₄) se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 15 %/hexanos para dar el Compuesto 1a (4,8 g, rendimiento del 86 %) en forma de un aceite de color pardo claro que solidificó después de un periodo de reposo. CLEM (Método E), Tr = 1,90. EM *m/z* = 225,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,23 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,58 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,17 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 3,83 (s, 6H), 3,71 (s, 2H), 1,27 (t, J = 7,2 Hz, 3H).

Compuesto 1b. 2-(2,6-Dimetoxifenil)-3-hidroxihept-2-enoato de etilo

A una solución del Compuesto 1a (1,50 g, 6,7 mmol) en THF (14 ml) a -78 °C se añadió gota a gota LHMDs 1,0 M en THF (16,7 ml, 16,7 mmol) y la mezcla se agitó durante 10 min. El baño frío se retiró y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. La mezcla se enfrió a -78 °C, después se añadió gota a gota cloruro de valerilo (1,34 ml, 11,0 mmol) y la mezcla se dejó calentar a 0 °C y se agitó durante 15 min. La mezcla se inactivó mediante la adición de NH₄Cl saturado y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄) se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 30 %/hexanos para dar una mezcla isomérica del Compuesto 1b (1,80 g, rendimiento del 88 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM (Método C), Tr = 2,21. EM *m/z* = 309,1 (M+H). RMN ¹H del isómero principal (400 MHz, CDCl₃) δ 13,22 (s, 1H), 7,26 - 7,22 (m, 1H), 6,56 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 4,14 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 5H), 2,05 - 1,96 (m, 2H), 1,51 - 1,42 (m, 2H), 1,22 - 1,17 (m, 2H), 1,14 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 0,77 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Compuesto 1c. 3-Amino-2-(2,6-dimetoxifenil)hept-2-enoato de etilo

A una mezcla del Compuesto 1b (1,8 g, 5,9 mmol) y formiato amónico (1 g, 29 mmol) en etanol absoluto (35 ml) se añadieron tamices moleculares, después la mezcla se calentó a reflujo durante 10 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente, después se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en agua y se extrajo con EtOAc (3 x). Los extractos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 0 al 35 %/hexanos para dar el Compuesto 1c (1,2 g, rendimiento del 68 %) en forma de un aceite incoloro transparente. CLEM (Método C), Tr = 1,84 min. EM *m/z* = 308,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 7,21 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,55 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,75 (s, 6H), 1,98 - 1,88 (m, 2H), 1,43 - 1,31 (m, 2H), 1,18 (dt, J = 15,0, 7,5 Hz, 2H), 1,09 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,73 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Compuesto 1d. 6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato de etilo

A una solución del Compuesto 1c (1,20 g, 4,0 mmol) en una mezcla de DCM (20 ml) y NaHCO₃ 1 N (24 ml, 24 mmol) se añadió gota a gota una solución de cloruro de etil malonilo (1,5 ml, 12 mmol) en DCM (5 ml) y la mezcla se agitó durante 10 min. La mezcla se diluyó con DCM, las capas se separaron y la capa acuosa se extrajo con DCM (2 x). Los extractos orgánicos combinados se lavaron con NH₄Cl saturado y salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se disolvió en EtOH absoluto (20 ml), después se añadió etóxido 2,5 M sódico en etanol (6,4 ml, 16 mmol) y la mezcla se agitó durante 24 h, generando un precipitado. La mezcla se evaporó a sequedad a presión reducida, después se diluyó con NH₄Cl saturado y la porción acuosa se extrajo con DCM (3 x). Los extractos combinados se lavaron con salmuera, se secaron (Na₂SO₄), se decantaron y se concentraron a presión reducida sobre celite. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc del 5 al 75 %/DCM para dar el Compuesto 1d (0,52 g, rendimiento del 35 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C), Tr = 1,95 min. EM *m/z* = 376,1 (M+H). RMN ¹H (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,30 (c, J = 6,8 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,09 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,37 - 1,23 (m, 5H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

Ejemplo 1. 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol

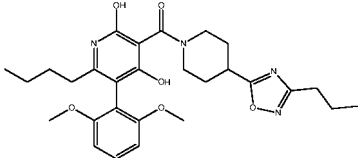
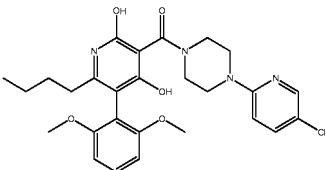
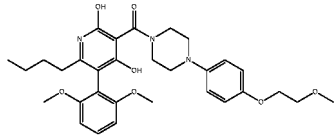
A una suspensión del Compuesto 1d (25 mg, 0,067 mmol) en etanol (0,5 ml) se añadió (4-metoxifenil)(piperazin-1-il)metanona, HCl (21 mg, 0,080 mmol). La mezcla resultante se calentó con irradiación de microondas a 150 °C durante 3 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y se purificó por HPLC de fase inversa para dar el Ejemplo 1 (28 mg, rendimiento del 77 %). CLEM (Método C), Tr = 1,79 min, *m/z* = 550,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,00 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,81 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,57 (s a, 8H), 2,10 - 2,04 (m, 2H), 1,31 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,09 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H). CE₅₀ de APJ AMPc humano, intervalo de potencia C.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 2 a 7, 10 a 34 y 41 a 69, se prepararon por los procedimientos generales descritos para el Ejemplo 1

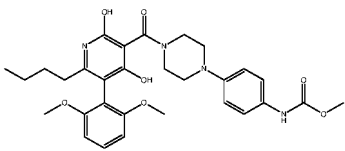
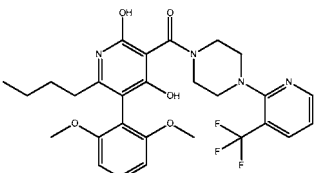
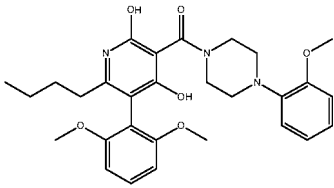
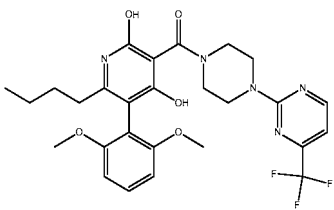
Tabla 1

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
2		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,24 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,16 (s a, 3H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 4H), 3,44 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 2,87 (s, 3H), 2,10 - 1,98 (m, 2H), 1,53 (s a, 4H), 1,28 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,04 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 0,62 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	1,93 A 493,1	C
3		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,14 (d, J = 14,6 Hz, 2H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,57 (s, 3H), 3,47 - 3,38 (m, 6H), 3,21 (s a, 2H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,10 - 0,97 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,27 A 496,1	C
4		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,86 (s, 1H), 8,71 (d, J = 5,2 Hz, 1H), 8,40 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,90 - 7,79 (m, 1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 9H), 3,49 (s a, 1H), 2,17 - 1,99 (m, 4H), 1,74 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 2H), 1,15 - 0,97 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,24 A 508,4	C

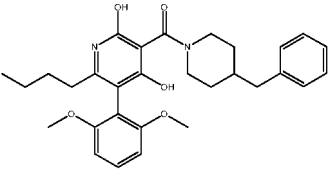
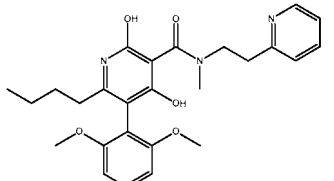
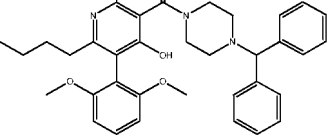
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMP _c (nM)
5		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,45 - 3,28 (m, 2H), 3,09 (s a, 2H), 2,66 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 2,11 - 2,00 (m, 4H), 1,83 - 1,65 (m, 4H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,10 - 1,02 (m, 2H), 0,93 (t, J = 7,5 Hz, 3H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,61 A 525,5	B
6		6-butil-3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) d 8,12 (d, J = 2,4 Hz, 1H), 7,62 (dd, J = 9,2, 2,4 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,89 (d, J = 9,2 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,57 (s a, 4H), 3,44 (s a, 4H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,12 - 0,95 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,65 A 527,4	B
7		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,88 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,03 (d, J = 4,3 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,64 (d, J = 4,3 Hz, 4H), 3,45 (s a, 4H), 3,31 (s, 2H), 3,22 - 3,06 (m, 3H), 2,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,03 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,54 A 566,3	C

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
10		N-(4-{4-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]piperazin-1-il}fenil)carbamato de metilo	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,24 (m, 3H), 6,91 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,64 (s, 3H), 3,55 - 3,40 (m, 4H), 3,23 - 3,07 (m, 4H), 2,08 (s a, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,42 A 565,3	B
11		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,55 (s a, 1H), 8,10 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (s a, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,51 - 3,39 (m, 4H), 3,24 (s a, 4H), 2,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,30 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,77 B 562,3	B
12		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,04 - 6,94 (m, 2H), 6,90 (s a, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,80 (s, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,51 - 3,29 (m, 4H), 3,00 (s a, 4H), 2,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,22 (m, 2H), 1,11-1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,61 A 522,5	A
13		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,70 (d, J = 4,9 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,08 - 7,00 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,85 (s a, 6H), 3,68 (s, 6H), 3,48 - 3,33 (m, 2H), 2,13 - 2,02 (m, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,11 - 0,95 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,76 A 562,4	B

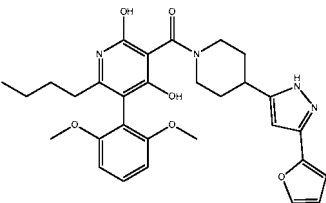
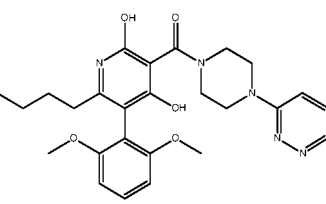
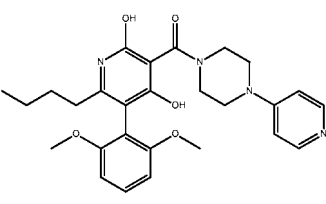
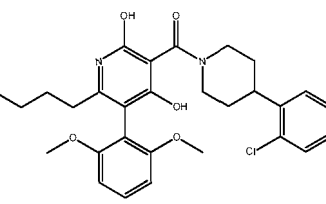
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
14		3-(4-bencilpiperidin-1-carbonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 - 7,23 (m, 3H), 7,21 - 7,11 (m, 3H), 6,74 - 6,64 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,51 - 3,34 (m, 5H), 2,78 (s a, 1H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,75 (s a, 1H), 1,58 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,28 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,18 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,09 - 1,01 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,91 A 505,4	A
15		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-[2-(piridin-2-il)etil]piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,61 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,81 (s a, 1H), 7,66 (s a, 1H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,57 - 3,42 (m, 2H), 3,24 - 3,02 (m, 2H), 2,89 (s a, 2H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,38 - 1,19 (m, 2H), 1,14 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,37 A 466,4	A
16		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(difenilmetil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (d, J = 7,0 Hz, 4H), 7,32 (t, J = 7,3 Hz, 5H), 7,24 - 7,18 (m, 2H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,38 (s a, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,48 (s a, 4H), 2,38 (s a, 4H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,35 - 1,21 (m, 2H), 1,06 - 0,99 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	2,04 A 582,4	A

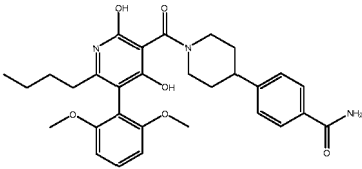
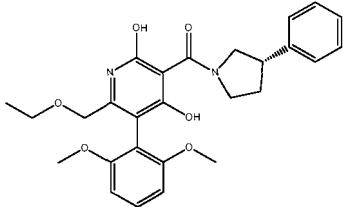
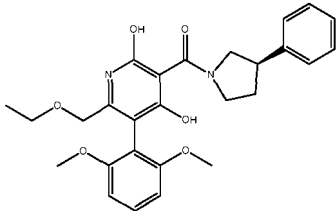
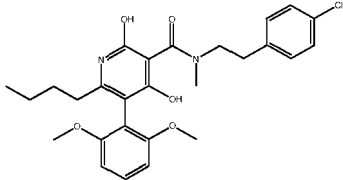
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMP _c (nM)
17		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metil-1H-imidazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,89 (s, 1H), 7,40 - 7,27 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,18 - 2,88 (m, 4H), 2,28 (s, 3H), 2,12 - 2,00 (m, 2H), 1,96 - 1,68 (m, 4H), 1,35 - 1,20 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,20 A 495,3	B
18		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,05 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,89 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,77 - 3,57 (m, 10H), 3,15 (s, 4H), 2,09 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,60 A 522,3	B
19		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,20 - 7,17 (m, 1H), 7,13 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,95 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 6,89 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 (s, 3H), 3,67 (s, 6H), 3,19 - 3,10 (m, 2H), 3,01 - 2,84 (m, 2H), 2,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,72 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,61 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,86 A 521,3	B

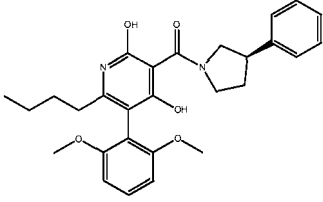
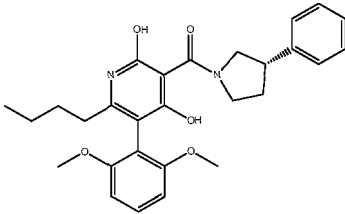
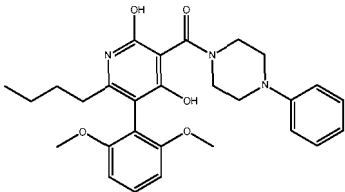
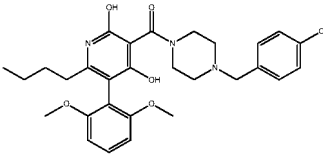
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
20		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piperidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 (s, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,76 - 6,63 (m, 3H), 6,55 (s, 1H), 6,32 (s, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,52 (s a, 1H), 3,08 - 2,85 (m, 4H), 2,08 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,97 (d, J = 11,9 Hz, 2H), 1,66 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,26 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,58 A 547,2	B
21		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridazin-3-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,65 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,59 - 7,53 (m, 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,74 (s a, 6H), 3,50 (s a, 8H), 2,15 - 1,96 (m, 2H), 1,36 - 1,26 (m, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,26 A 494,0	C
22		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,22 - 7,15 (m, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,80 (s a, 4H), 3,69 (s, 6H), 3,62 - 3,42 (m, 4H), 2,18 - 2,03 (m, 2H), 1,38 - 1,23 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,10 A 493,2	C
23		6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,33 (s a, 2H), 7,23 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,63 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,71 - 3,57 (m, 6H), 3,33 (s a, 2H), 3,18 (s a, 2H), 1,97 (s a, 2H), 1,81 - 1,53 (m, 4H), 1,36 - 1,19 (m, 3H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,90 A 525,1	B

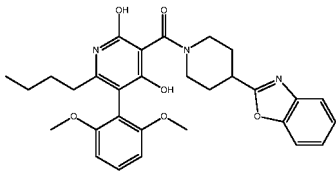
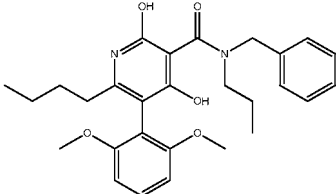
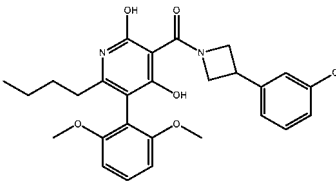
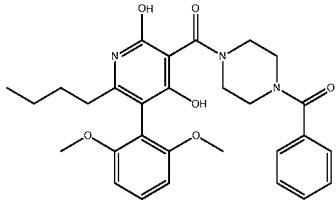
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
24		4-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]piperidin-4-il}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,29 (m, 4H), 7,24 (s a, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,41 (s a, 4H), 3,32 (s a, 1H), 2,38 - 2,22 (m, 2H), 2,07 (s a, 2H), 1,30 (s a, 2H), 1,05 (s a, 2H), 0,64 (s a, 3H)	1,37 A 534,1	B
25		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 5H), 7,26 (s a, 1H), 6,72 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,91 (s a, 2H), 3,69 (s a, 6H), 3,43 (s a, 5H), 3,26 (s a, 2H), 2,28 (s a, 1H), 2,12 - 1,95 (m, 1H), 0,98 (s a, 3H)	1,46 A 479,2	B
26		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (d, J = 7,9 Hz, 5H), 7,26 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,91 (s a, 3H), 3,68 (s, 7H), 3,48 (s a, 3H), 3,26 (s a, 2H), 2,28 (s a, 1H), 2,07 (s, 1H), 0,98 (s a, 3H)	1,53 A 479,1	B
27		6-butil-N-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxil-N-metilpiridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 - 6,99 (m, 7H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,65 (s a, 6H), 2,91 (s, 2H), 2,83 (s a, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,08 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 1,37 - 1,26 (m, 2H), 1,14 - 0,97 (m, 2H), 0,67 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	2,08 C 499,2	B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
28		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,21 (6H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,53 - 3,18 (m, 6H), 2,26 (s a, 1H), 2,07 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 1,34 - 1,21 (m, 2H), 1,07 (s a, 2H), 0,65 (d, J = 2,6 Hz, 3H).	2,01 C 477,2	A
29		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3 S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,18 (m, 6H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,35 - 3,74 (m, 4H), 3,68 (s, 6H), 3,43 (s a, 2H), 2,27 (s a, 1H), 2,08 (d, J = 6,1 Hz, 2H), 1,37 - 1,25 (m, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,65 (s a, 3H).	2,00 C 477,2	A
30		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,27 - 7,20 (m, 2H), 7,04 - 6,93 (m, 2H), 6,81 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,25 - 3,18 (m, 8H), 2,08 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,31 (quint., J = 7,6 Hz, 2H), 1,12 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	1,79 C 492,2	B
31		6-butil-3-[4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (s a, 5H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,25 (s a, 4H), 3,67 (s, 6H), 3,42 (s a, 4H), 2,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 - 1,19 (m, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	0,73 D 540,6	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
32		3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,70 (t, J = 8,7 Hz, 2H), 7,42 - 7,23 (m, 3H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,46 - 3,30 (m, 2H), 3,12 (s a, 2H), 2,56 (s, 1H), 2,14 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,87 (s a, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,95 C 532,2	B
33		N-bencil-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,49 - 7,21 (m, 6H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,73 - 4,42 (m, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,13 (s a, 2H), 2,07 (s a, 2H), 1,51 - 1,43 (m, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 2H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,72 (s a, 3H), 0,65 (s a, 3H)	0,92 D 479,6	C
34		6-butil-3-[3-(3-clorofenil)azetidín-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 - 7,29 (m, 5H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,75 - 4,35 (m, 2H), 4,09 - 3,86 (m, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,49 - 3,39 (m, 1H), 2,10 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,37 - 1,21 (m, 2H), 1,15 - 1,03 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	2,10 A 497,2	A
41		3-(4-benzoilpiperazin-1-carbonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,52 - 7,42 (m, 5H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,44 - 3,29 (m, 8H), 2,07 (s a, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 1,15 - 0,95 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	1,78 C 520,1	A

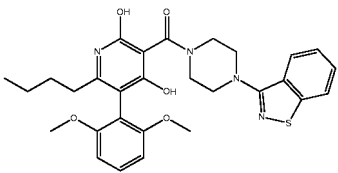
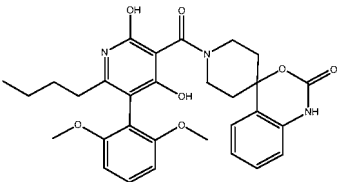
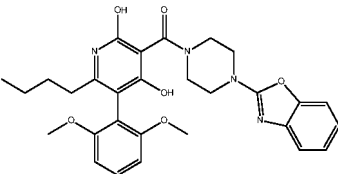
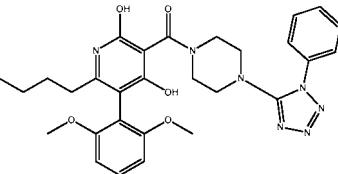
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
42		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fluorobenzoyl)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 4H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 2,06 (s a, 2H), 1,31 (s a, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H).	1,81 C 538,1	A
43		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-fluorofenil}metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,28 (m, 3H), 7,15 (s a, 2H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,48 (s a, 6H), 2,39 (s a, 4H), 2,08 - 1,99 (m, 2H), 1,28 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,07 - 1,00 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,72 D 524,4	A
44		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 (t, J = 7,2 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 2H), 7,22 - 7,08 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,56 (s, 2H), 3,44 (s a, 4H), 2,43 (s a, 4H), 2,05 J=7,6 Hz, 2H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,10 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	0,71 D 524,4	A
45		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,28 (m, 2H), 7,19 - 7,13 (m, 2H), 7,08 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,52 (s, 2H), 3,46 (s a, 4H), 2,41 (s a, 4H), 2,05 J=7,4 Hz, 2H), 1,35 - 1,23 (m, 2H), 1,09 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	0,72 D 524,4	A

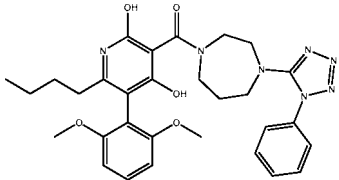
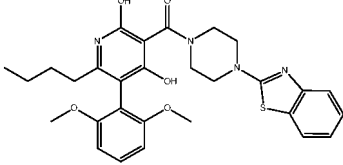
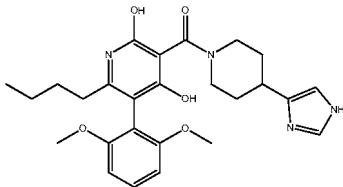
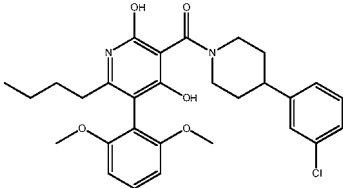
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
46		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-hidroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 7,31 (t, J = 7,6 Hz, 3H), 7,24 - 7,15 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,54 - 3,44 (m, 4H), 2,09 - 1,92 (m, 4H), 1,62 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 1,35 - 1,24 (m, 2H), 1,08 - 0,96 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,60 B 507,2	B
47		6-butil-3-[4-(4-clorofenil)-4-hidroxipiperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,47 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,36 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 7,30 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,53 (s a, 4H), 2,10 - 1,90 (m, 4H), 1,59 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,33 - 1,22 (m, 2H), 1,12 - 0,96 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,53 A 541,3	B
48		3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,95 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,52 - 7,47 (m, 1H), 7,45 - 7,38 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,49 - 3,29 (m, 4H), 3,07 (s a, 1H), 2,15 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 2,06 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,83 (s a, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,73 A 549,2	B

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
49		3-[4-(1,2-benzotiazol-3-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,14 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 8,08 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,59 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,47 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,52 (s a, 4H), 3,42 (s a, 4H), 2,13 - 2,01 (m, 2H), 1,42 - 1,28 (m, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,73 A	A
50		1'-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]-1,2-dihidroespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidina]-2-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,18 (m, 3H), 7,05 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,92 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,53 - 3,42 (m, 4H), 2,16 - 1,97 (m, 6H), 1,39 - 1,23 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,44 A 548,2	B
51		3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 12H), 3,55 - 3,41 (m, 2H), 2,15 - 2,04 (m, 2H), 1,37 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,57 A 533,4	B
52		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,72 - 7,54 (m, 5H), 7,30 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,64 (s, 6H), 3,53 - 3,41 (m, 4H), 3,22 (s a, 4H), 2,03 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,32 - 1,18 (m, 2H), 1,08 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,50 A 560,2	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
53		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,4-diazepano-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (d, J = 17,7 Hz, 5H), 7,42 - 7,28 (m, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,54 - 3,28 (m, 6H), 2,07 (m, 2H), 1,74 (2H), 1,55 (m, 2H), 1,33 (m, 2H), 1,07 (m, 2H), 0,65 (t, 3H)	1,52 A 574,4	B
54		3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,79 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,49 (d, J = 8,2 Hz, 1H), 7,39 - 7,24 (m, 2H), 7,10 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,78 - 3,60 (m, 12H), 3,50 (d, J = 7,6 Hz, 2H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,32 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,55 B 549,4	B
55		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1H-imidazol-4-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 (s, 1H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 (s, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,50 (s a, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,77 (m, 2H), 2,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,95 - 1,84 (m, 2H), 1,54 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,34 - 1,22 (m, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,19 A 481,3	B
56		6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,17 (m, 5H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,50 (s a, 1H), 3,06 - 2,76 (m, 4H), 2,05 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,79 (d, J = 11,3 Hz, 2H), 1,65 (d, J = 10,4 Hz, 2H), 1,36 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 0,97 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	2,00 B 525,2	B

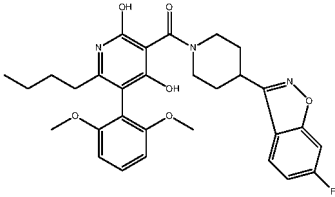
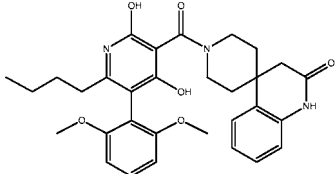
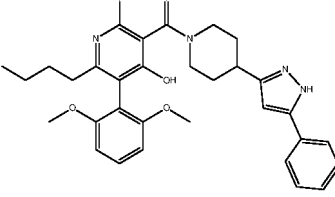
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
57		6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,37 - 7,24 (m, 2H), 7,16 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,07 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,49 (4H), 3,07 - 2,95 (m, 4H), 2,07 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,90 B 526,3	B
58		6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,01 - 6,89 (m, 2H), 6,82 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,40 (4H), 3,26 (4H), 2,09 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,90 B 526,2	B
59		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,13 (d, J = 3,4 Hz, 1H), 7,63 - 7,49 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,86 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 6,74 - 6,66 (m, 3H), 3,69 (s, 6H), 3,63 - 3,41 (m, 8H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,32 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 1,15 - 1,00 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,45 A 493,3	B
60		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,17 - 8,03 (m, 2H), 7,53 - 7,43 (m, 3H), 7,34 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 10H), 3,53 - 3,43 (m, 4H), 2,14 - 2,04 (m, 2H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,78 A 576,4	B

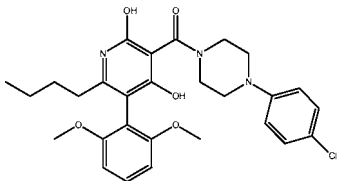
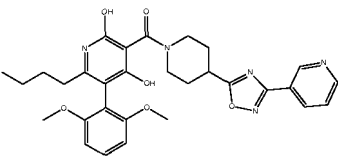
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
61		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s, 5H), 3,49 (s a, 1H), 3,05 - 2,85 (m, 2H), 2,65 (a., 3H), 2,11 - 2,00 (m, 2H), 1,93 - 1,82 (m, 3H), 1,73 (s a, 4H), 1,47 (d, J = 9,8 Hz, 2H), 1,31 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 - 1,01 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,13 A 484,5	B
62		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,37 - 7,09 (m, 6H), 6,67 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,47 (s a, 1H), 3,02 - 2,69 (m, 4H), 2,02 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,81 - 1,71 (m, 2H), 1,66 (d, J = 11,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,24 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,81 A 491,4	B
63		6-butil-3-(4-ciclohexilpiperazin-1-carbonil)-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,59 - 3,09 (m, 10H), 2,09 - 2,02 (m, 2H), 1,94 (s a, 2H), 1,80 (s a, 2H), 1,60 (d, J = 12,2 Hz, 1H), 1,38 - 1,19 (m, 6H), 1,13 - 1,03 (m, 3H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,29 A 498,5	B
64		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-({3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il}carbonil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 - 7,26 4H), 7,23 (d, J = 4,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 5,04 (s, 2H), 3,69 (s, 6H), 3,50 - 3,37 (m, 4H), 2,13 - 1,92 (m, 4H), 1,69 (d, J = 12,8 Hz, 2H), 1,31 (quint., J = 7,5 Hz, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,69 A 519,2	B

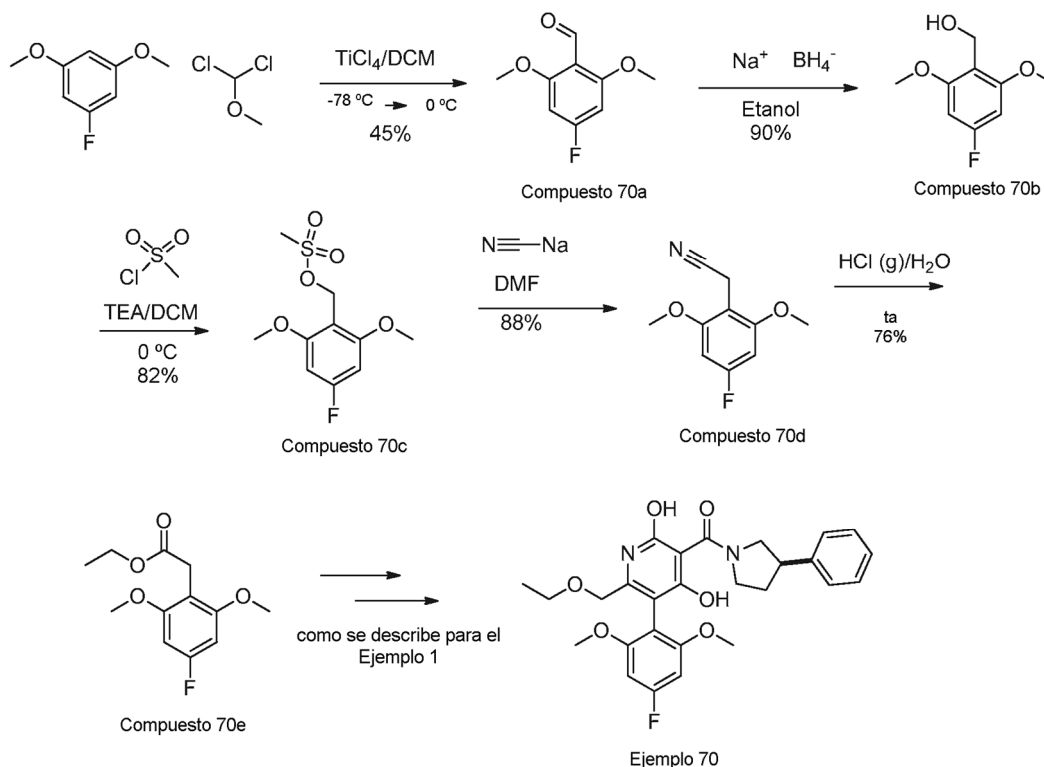
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
65		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,07 (dd, J = 8,7, 5,3 Hz, 1H), 7,69 (d, J = 7,0 Hz, 1H), 7,38 - 7,23 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,52 - 3,33 (m, 4H), 3,10 (s a, 1H), 2,06 (d, J = 7,9 Hz, 4H), 1,91 (s a, 2H), 1,31 (t, J = 7,2 Hz, 2H), 1,11 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,45 A 550,2	B
66		1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidropiridin-3- carbonil]-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2'-ona	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,29 (m, 2H), 7,22 - 7,13 (m, 1H), 7,01 (t, J = 7,5 Hz, 1H), 6,91 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,53 - 3,39 (m, 7H), 2,67 (s, 2H), 2,09 - 2,01 (m, 2H), 1,92 (m, 2H), 1,62 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,31 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 1,13 - 1,02 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,45 A 546,3	B
67		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,75 (d, J = 7,3 Hz, 2H), 7,46 - 7,27 (m, 4H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 6,52 (s, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,57 - 3,33 (m, 2H), 3,08 - 2,84 (m, 3H), 2,16 - 1,93 (m, 4H), 1,68 (d, J = 10,1 Hz, 2H), 1,43 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,64 A 555,1	C

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMP _c (nM)
68		6-butil-3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,26 (d, J = 9,2 Hz, 2H), 6,98 (d, J = 8,9 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,69 (s, 5H), - 3,40 (m, 7H), 3,21 (s, 4H), 2,13 - 2,00 (m, 2H), 1,39 - 1,25 (m, 2H), 1,13 - 1,00 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,78 A 526,2	B
69		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 9,18 (s, 1H), 8,79 (d, J = 3,7 Hz, 1H), 8,38 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,69 - 7,55 (m, 1H), 7,40 - 7,18 (m, 1H), 6,74 - 6,60 (m, 2H), 3,75 - 3,65 (m, 5H), 3,56 - 3,05 (m, 3H), 2,16 (d, J = 13,1 Hz, 2H), 2,10 - 2,01 (m, 2H), 1,91 (s, 11H), 1,42 - 1,22 (m, 3H), 1,16 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,50 A 561,2	B

Ejemplo 70. 6-(Etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol)



Compuesto 70a. 4-Fluoro-2,6-dimetoxibenzaldehído

- 5 A una solución agitada de 1-fluoro-3,5-dimetoxibenceno (3,00 g, 19,2 mmol) en diclorometano (45 ml) se añadió lentamente una solución 1,0 M de TiCl_4 en diclorometano (38,4 ml, 38,4 mmol) a 0°C durante 15 min. La mezcla se enfrió a -78°C y se trató gota a gota con dicloro(metoxi)metano (2,26 ml, 25,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó a -78°C durante 30 min y se dejó calentar a 0°C . Después de 1 hora, la mezcla se vertió en una solución diluida de HCl fría y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x). Las fracciones orgánicas se combinaron, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó sobre cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con ACN del 0 % al 30 %/DCM para proporcionar el Compuesto 70a (1,60 g, 45 %) en forma de un sólido de color blanco. EM m/z = 184,9 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 10,42 (s, 1H), 6,34 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 3,91 (s, 6H)

15 Compuesto 70b. (4-Fluoro-2,6-dimetoxifenil)metanol

- A una suspensión del Compuesto 70a (2,52 g, 13,7 mmol) en etanol (60 ml) a 0°C se añadió borohidruro sódico (0,35 g, 9,1 mmol). El baño de hielo se retiró y la agitación se continuó durante 20 min. La mezcla se enfrió a 0°C , después se inactivó mediante la adición de una solución saturada de cloruro de amonio. La suspensión resultante se concentró y se redisolvió en una mezcla de EtOAc/agua. Las capas se separaron y la fracción orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró para dar el Compuesto 70b (2,3 g, 90 %) en forma de un sólido de color blanco, que se usó sin purificación adicional. CLEM (Método C), Tr = 1,38 min. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,33 (s, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,74 (m, 2H), 3,85 (s, 6H)

25 Compuesto 70c. Metanosulfonato de 4-fluoro-2,6-dimetoxibencilo

- A una solución del Compuesto 70b (2,3 g, 13 mmol) en diclorometano (80 ml) se añadió TEA (3,5 ml, 25 mmol). La mezcla se enfrió a 0°C y se trató con cloruro de mesilo (7,4 ml, 0,095 mol) en diclorometano (25 ml). Después de 30 min, la mezcla se diluyó con diclorometano (100 ml) y la fase orgánica se lavó con agua (3 x 50 ml). La capa orgánica se secó sobre Na_2SO_4 y se concentró a presión reducida para dar el Compuesto 70c (2,7 g, 82 %) que se usó sin purificación adicional. CLEM (Método C), Tr = 1,64 min. RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 6,23 (s, 1H), 6,20 (s, 1H), 4,64 (s, 2H), 3,78 (s, 6H)

Compuesto 70d. 2-(4-Fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetronitrilo

- 35 A una solución del Compuesto 70c (2,7 g, 10 mmol) en DMF (40 ml) se añadió cianuro sódico (1,0 g, 20 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min. La mezcla se diluyó con agua (800 ml) y se extrajo con acetato de etilo al 30 % en

hexano (3 x 200 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 % al 5 % en hexano para dar el Compuesto 70d (1,8 g, 88 %). CLEM (Método C), Tr = 1,57, EM m/z = 196,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,67 (s, 1H), 6,64 (s, 1H), 3,85 (s, 6H), 3,65 (s, 2H)

5

Compuesto 70e. 2-(4-Fluoro-2,6-dimetoxifenil)acetato de etilo

A una solución del Compuesto 70d (1,75 g, 8,97 mmol) en EtOH (40 ml) se burbujeó gas de HCl durante un periodo de 2 h. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se diluyó con agua (50 ml) y se calentó a 40 °C durante una noche. Después de dejar que se enfriara a ta, la mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo (3 x 50 ml). Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre Na_2SO_4 y se concentraron a presión reducida para dar el Compuesto 70e (1,6 g, 76 %). CLEM (Método C), Tr = 1,86. EM m/z = 243,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, DMSO- d_6) δ 6,58 (s, 1H), 6,55 (s, 1H), 4,05 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,49 (s, 2H), 1,17 (t, J = 7,2 Hz, 3H)

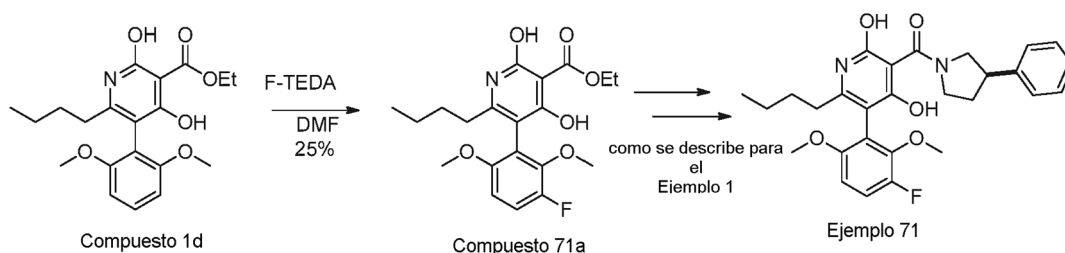
10

15 Ejemplo 70. 1-([5-[6-(etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-1,3,4-oxadiazol-2-il]metil)-1,2-dihidropiridin-2-ona

El Ejemplo 70 se preparó a partir del Compuesto 70e usando el método descrito para el Ejemplo 1 (12 %). CLEM (Método C), Tr = 1,86 min, m/z = 497,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,33 (m, 5H), 6,38 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H). CE_{50} de APJ AMPc humano, intervalo de potencia B.

20

Ejemplo 71. 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol



25

Compuesto 71a. 6-Butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato de etilo

A una solución del Compuesto 1d (650 mg, 1,73 mmol) en DMF (7,5 ml) a 0 °C se añadió lentamente bis(tetrafluoroborato) de 1-clorometil-4-fluoro-1,4-diazoniabicyclo[2.2.2]octano, bis(tetrafluoroborato) de *N*-clorometil-*N*-fluorotrietilendiamonio (F-TEDA, 613 mg, 1,73 mmol). Después de agitar durante un minuto a 0 °C, el baño de hielo se retiró y la agitación se continuó a ta durante 16 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, la fase orgánica se lavó con agua (3 x), después salmuera, se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró a presión reducida. El sólido resultante se trituró con EtOAc (3 x). El triturado se evaporó a presión reducida y el residuo se purificó por cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 0-100 % en hexano para dar el Compuesto 71a (170 mg, 25 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método C), Tr = 1,75. EM m/z = 394,1,0 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CDCl_3) δ 7,10 (dd, J = 11,2, 9,2 Hz, 1H), 6,69 - 6,54 (m, 1H), 4,41 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 3,82 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 2,35 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,52 (td, J = 7,5, 2,5 Hz, 2H), 1,40 (t, J = 7,0 Hz, 3H), 0,78 (t, J = 7,3 Hz, 3H)

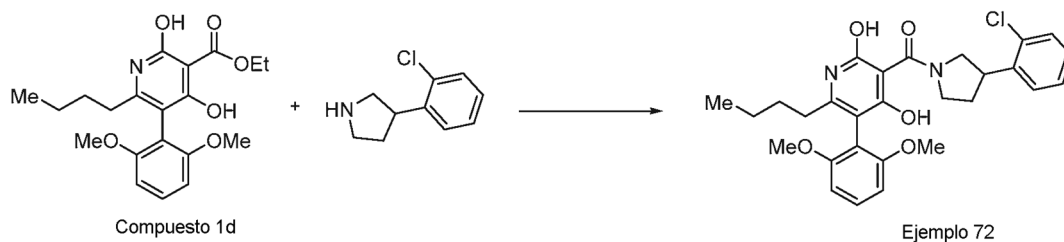
35

40 Ejemplo 71. 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol

El Ejemplo 71 se preparó a partir del Compuesto 71a usando el método descrito para el Ejemplo 1 (13 %). CLEM (Método C), Tr = 2,04 min, m/z = 495,1 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 7,33 (m, 5H), 6,38 (m, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,87 - 3,77 (m, 2H), 3,74 (s, 6H), 3,71 - 3,64 (m, 2H), 3,54 (m, 3H), 2,44 - 2,28 (m, 2H), 1,24 (t, J = 6,8 Hz, 3H). CE_{50} de APJ AMPc humano, intervalo de potencia A.

45

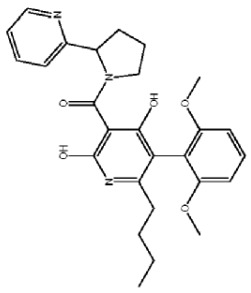
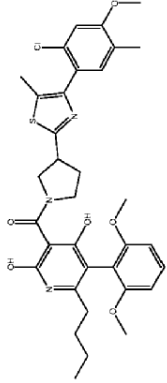
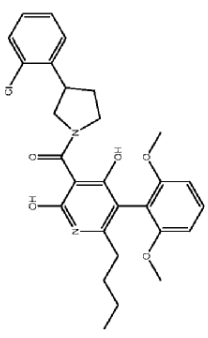
Ejemplo 72. 6-butil-3-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol



El Ejemplo 72 se preparó a partir del Compuesto 1d y 3-(2-clorofenil)pirrolidina mediante los procedimientos generales descritos para el Ejemplo 1. El material racémico se separó usando cromatografía de SFC quiral (Columna: Chiralpak OD-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros, Columna: Chiralpak OD-H, 30 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO₂, Condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 Bar, 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Inyección: 0,5 ml de ~6,5 mg/ml en MeOH:ACN (1:1)). Se aislaron dos picos. El Ejemplo 72 (rendimiento del 42 %) se designó como pico 2 (tiempo de retención del pico 2 = 13,6, HPLC quiral analítica: Columna: Chiralpak OD-H, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO₂, Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 Bar, 40 °C, Longitud de onda del detector: 220 nm, Inyección: 10 µl de ~1 mg/ml en MeOH). CLEM (Método C), Tr = 2,07 min, *m/z* = 511,1 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,50 (s a, 2H), 7,34 (dd, J = 14,3, 6,9 Hz, 3H), 6,71 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,91 (s a, 1H), 3,69 (s a, 6H), 2,26 (s a, 1H), 2,08 (s a, 3H), 1,50 (s a, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 2H), 1,07 (s a, 2H), 1,00 - 0,84 (m, 2H), 0,65 (s a, 3H). CE₅₀ de APJ AMPc humano, intervalo de potencia A.

Los siguientes compuestos, Ejemplos 8, 9, 35 y Ejemplos 37 a 40, se prepararon mediante los procedimientos generales descritos para el Ejemplo 72.

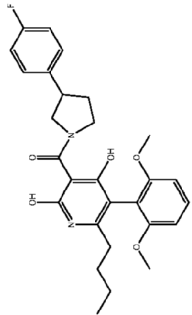
Tabla 2

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Tiempo de retención de HPLC quiral (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
8		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil] piridin-2,4-diol	Racémica	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,24 (m, 5H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,93-3,79 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 3,43 (s, 1H), 3,34 (s, 1H), 2,27 (s, 2H), 2,15-1,92 (m, 4H), 1,33-1,20 (m, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,66 (s, 3H)	1,74 A 477,4	A
9		6-butil-3-{3-[4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil) piridin-2,4-diol	racémico	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,32 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,22 (s, 2H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,95 - 3,79 (m, 6H), 3,73-3,58 (m, 6H), 3,39-3,22 (m, 1H), 2,26 (s, 3H), 2,15 (s, 3H), 2,09 (s, 2H), 1,32 (s, 2H), 1,09 (s, 2H), 0,66 (s, 3H)	2,20 A 652,4	A
35		6-butil-3-{3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil) piridin-2,4-diol	Tr = 10,05 (pico 1) Chiralpak OD-H, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO ₂ , Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 Bar, 40 °C, Longitud de onda del detector: 220	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,51 (d, J = 7,4 Hz, 2H), 7,40-7,26 (m, 3H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,93 (s, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,26 (s, 1H), 2,09 (s, 3H), 1,50 (s, 2H), 1,31 (s, 2H), 1,07 (s, 2H), 0,96 (s, 2H), 0,65 (s, 3H)	2,07 C 511,1	A

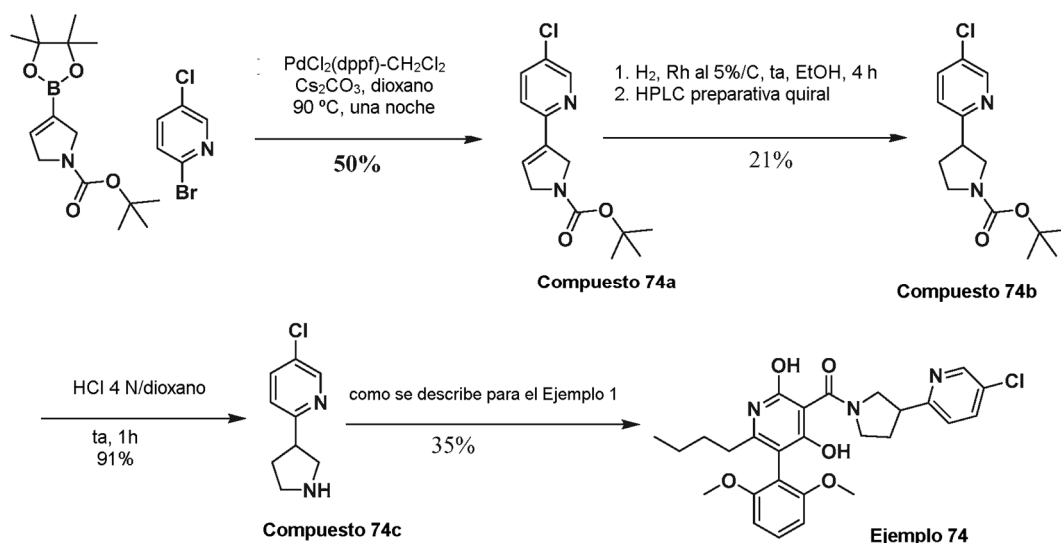
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Tiempo de retención de HPLC quiral (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMP _C (nM)
37		6-butil-3-[(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	Tr = 19,39 (pico 1) Chiralpak OD-H, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO ₂ , Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 Bar, 40 °C, Longitud de onda del detector: 220	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,47 - 7,24 (m, 5H), 6,70 (d, J = 8,0 Hz, 2H), 3,90 (s a, 1H), 3,68 (s a, 13H), 2,27 (s a, 1H), 2,09 (s a, 2H), 1,31 (s a, 2H), 1,07 (s a, 2H), 0,64 (s a, 3H)	2,09 C 511,1	A
38		6-butil-3-[(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	Tr = 21,82 (pico 2) Chiralpak OD-H, 4,6 x 100 mm, 3 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO ₂ , Condiciones de flujo: 0,8 ml/min, 13,79 MPa (2000 psi) 45 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,44 - 7,26 (m, 5H), 6,71 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 3,90 (s a, 1H), 3,68 (s a, 6H), 2,28 (s a, 1H), 2,09 (s a, 2H), 1,31 (s a, 2H), 1,07 (s a, 2H), 0,65 (s a, 3H)	2,09 C 511,1	A
39		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	Tr = 21,82 (pico 1) Chiralpak OD-H, 4,6 x 100 mm, 3 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO ₂ , Condiciones de flujo: 0,8 ml/min, 13,79 MPa (2000 psi) 45 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 7,39 (s a, 3H), 7,16 (s a, 2H), 6,70 (s a, 2H), 3,94-3,86 (m, 1H), 3,68 (s a, 6H), 2,26 (s a, 1H), 2,08 (s a, 3H), 1,38-1,20 (m, 5H), 1,07 (s a, 2H), 0,87 (s a, 1H), 0,65 (s a, 3H)	1,99 C 495,1	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Tiempo de retención de HPLC quiral (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
40		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenilo)-3-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piperidin-2,4-diol	Tr = 15,66 (pico 2) Chiralpak OD-H, 4,6 x 100 mm, 3 micrómetros, Fase móvil: 35 % de MeOH/65 % de CO ₂ , Condiciones de flujo: 0,8 ml/min, 13,79 MPa (2000 psi) 45 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44-7,26 (m, 3H), 7,17 (s a, 2H), 6,71 (2H), 3,92 (s a, 1H), 3,69 (s a, 6H, s., 1H), 2,09 (s a, 3H), 1,36-1,21 (m, 5H), 1,08 (s a, 2H), 0,88 (s a, 1H), 0,66 (s a, 3H)	1,99 C 495,1	A

Ejemplo 74. (6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il)(3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)metanona



5 Compuesto 74a. 3-(5-cloropiridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 3-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaborolan-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo (106 mg, 0,360 mmol), 2-bromo-5-cloropiridina (76 mg, 0,40 mmol), carbonato de cesio (350 mg, 1,10 mmol) y $\text{PdCl}_2(\text{dppf})\text{-CH}_2\text{Cl}_2$ (18 mg, 0,022 mmol) en dioxano (2,4 ml) y agua (0,5 ml) se desgasificó y se calentó a 90°C durante 14 h. La mezcla se diluyó con EtOAc, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se sometió a cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano para dar 74a (50 mg, 0,18 mmol, rendimiento del 50 %) en forma de un sólido de color amarillo. RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,62 - 8,41 (m, 1H), 7,82 - 7,57 (m, 1H), 7,40 - 7,16 (m, 1H), 6,60 - 6,32 (m, 1H), 4,60 - 4,49 (m, 2H), 4,41 - 4,27 (m, 2H), 1,52 - 1,45 (m, 9H).

15 Compuesto 74b. 3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

Una mezcla de 74a (530 mg, 1,90 mmol) y Rh al 5 %/C (390 mg, 0,190 mmol) en EtOH (8 ml) se agitó en una atmósfera de hidrógeno (globo) durante 4 h. La mezcla se filtró a través de Celite y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con EtOAc al 0-100 %/hexano, seguido de HPLC de SFC quiral preparativa (columna: Chiralpak IC, 30 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/0,1 % de DEA/90 % de CO_2 ; condiciones de flujo: 85 ml/min, 150 bar, 40°C ; longitud de onda: 220 nm) para dar el compuesto 74b (designado como pico 1, 110 mg, rendimiento del 21 %). Tiempo de retención del Pico 1 = 11,87 min (Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/0,1 % de DEA/90 % de CO_2 ; condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40°C ; longitud de onda: 220 nm. CLEM (Método B), Tr = 0,96 min, m/z = 283,2 (M+H). RMN ^1H (400 MHz, CLOROFORMO- d) δ 8,52 (d, J = 2,2 Hz, 1H), 7,64 - 7,56 (m, 1H), 7,14 (d, J = 8,4 Hz, 1H), 3,97 - 3,29 (m, 5H), 2,34 - 2,05 (m, 2H), 1,50 - 1,44 (m, 9H).

30 Compuesto 74c. 3-(5-cloropiridin-2-il)-2,5-dihidro-1H-pirrol-1-carboxilato de *tert*-butilo

El Compuesto 74b (110 mg, 0,38 mmol) y HCl 4 N/dioxano (1,0 ml, 4,0 mmol) se agitó a ta durante 5 h. La mezcla se diluyó con éter dietílico y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto 74c (89 mg, 0,35 mmol, rendimiento del 91 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método B), Tr = 0,47 min, m/z = 183,1 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 7,79 (d, J = 2,5 Hz, 1H), 7,24 - 6,97 (m, 1H), 6,83 - 6,56 (m, 1H), 3,01 (s, 1H), 2,83 (s, 2H), 2,77 - 2,67 (m, 1H), 2,54 (s a, 2H), 1,85 - 1,57 (m, 1H), 1,53 - 1,14 (m, 1H).

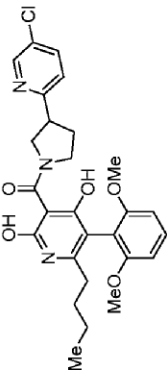
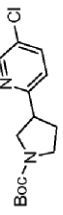
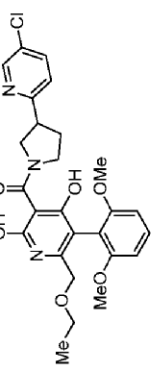
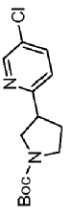
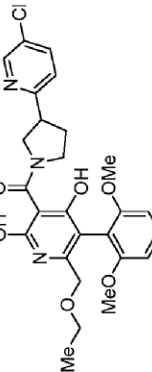
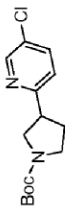
Ejemplo 74. (6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il)(3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)metanona

El Ejemplo 74 se preparó (rendimiento del 35 %) a partir del Compuesto 1d y el Compuesto 74c usando el método descrito para el Ejemplo 1. CLEM (Método B), Tr = 0,89 min, m/z = 512,3 (M+H). RMN ^1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 8,56 (s a, 1H), 7,92 - 7,83 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,66 (s a, 10H), 2,89 (s, 1H), 2,35 - 2,17 (m, 1H), 2,08 (s a, 3H), 1,37 - 1,22 (m, 2H), 1,08 - 0,98 (m, 2H), 0,69 - 0,50 (m, 3H). CE_{50} de APJ AMPc humano, intervalo de potencia A.

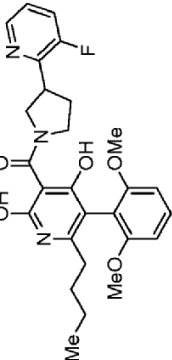
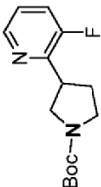
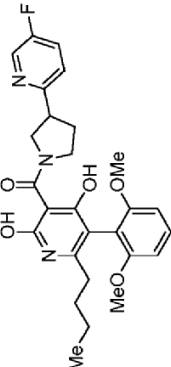
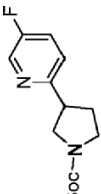
Los siguientes compuestos, Ejemplo 75 a Ejemplo 87, se prepararon mediante los procedimientos generales

descritos para el Ejemplo 74.

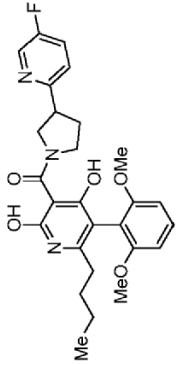
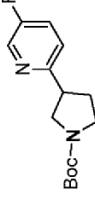
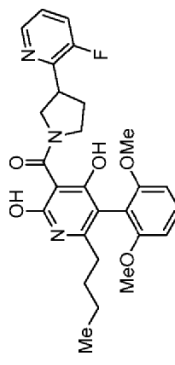
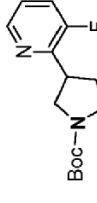
Tabla 3

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
75		6-butyl-3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	 Tr = 2,84, isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,56 (s a, 1H), 7,92-7,83 (m, 1H), 7,51 - 7,38 (m, 1H), 7,32 (s, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,66 (s a, 10H), 2,89 (s, 1H), 2,35-2,17 (m, 1H), 2,08 (s a, 3H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,08-0,98 (m, 2H), 0,69 - 0,50 (m, 3H)	0,89 A 512,3	A
76		3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	 Tr = 3,85, isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,34-2,23 (m, 1 H), 2,16 - 1,92 (m, 1 H), 0,97 (s a, 3H)	0,81 A 514,3	A
77		3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	 Tr = 2,84, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,57 (s a, 1H), 7,88 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 7,50-7,39 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,89 (s a, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,33 - 3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 6H), 2,34-2,23 (m, 1H), 2,16 - 1,92 (m, 1H), 0,97 (s a, 3H)	0,81 A 514,3	A

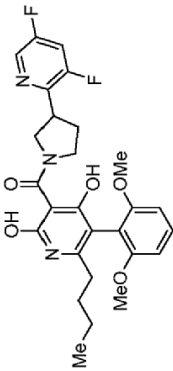
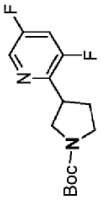
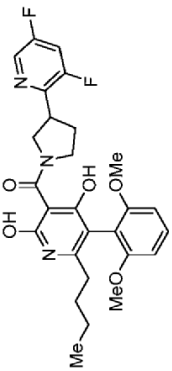
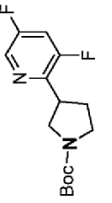
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
78		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 5,15, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,68 (s, 1H), 3,58 (s, 1H), 2,32-2,02 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,14-0,94 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	0,87 A 496,3	A
79		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 4,37, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,27 (s a, 1H), 11,64 - 10,86 (m, 1H), 8,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,87-7,59 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,90-3,31 (m, 5H), 2,31 -2,19 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,14-0,92 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,86 A 496,3	A

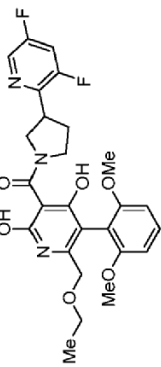
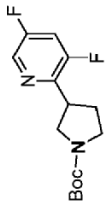
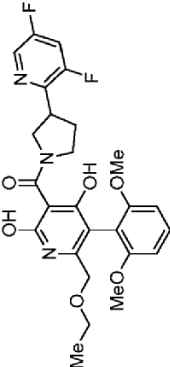
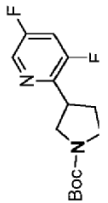
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMP _c (nM)
80		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 4,89, (isómero 1) WHELKO (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12,27 (s a, 1H), 11,64 - 10,86 (m, 1H), 8,52 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 7,87-7,59 (m, 1H), 7,54-7,41 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,90-3,31 (m, 5H), 2,31-2,19 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H), 1,39-1,22 (m, 2H), 1,14-0,92 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,86 A 496,3	A
81		6-butyl-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) WHELKO (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,41 (d, J = 3,3 Hz, 1H), 7,71 (s a, 1H), 7,47 - 7,37 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,71 (s, 1H), 6,70 (s, 1H), 3,68 (s, 11H), 3,58 (s, 1H), 2,32-2,02 (m, 4H), 1,37-1,22 (m, 2H), 1,14-0,94 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	0,87 A 496,3	A

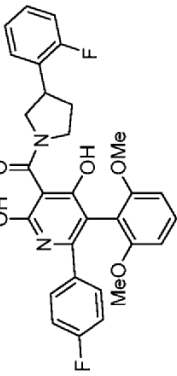
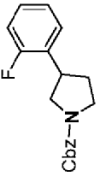
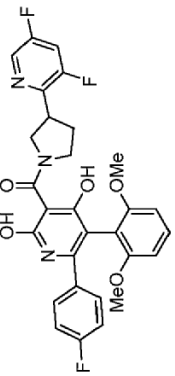
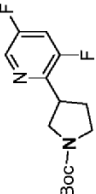
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
82		6-butyl-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 - 8,23 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,67 (s a, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H), 1,30 (s a, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,82 - 0,56 (m, 3H)	0,89 A 514,3	A
83		6-butyl-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,78 - 8,23 (m, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 3,67 (s a, 1H), 2,32-2,20 (m, 1H), 2,07 (s a, 3H), 1,30 (s a, 2H), 1,06 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 0,82 - 0,56 (m, 3H)	0,89 A 514,3	A

(continuación)

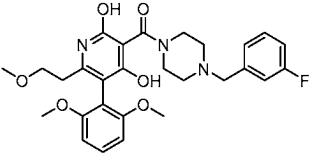
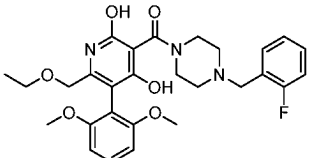
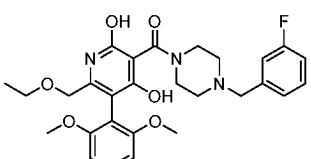
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
84		3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,46 (m, 10H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 0,97 (t, J = 6,6 Hz, 3H)	0,83 A 516,0	A
85		3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s a, 1H), 7,87 (s a, 1H), 7,33 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,98 - 3,46 (m, 10H), 3,31 - 3,19 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,32-2,23 (m, 1H), 2,19-2,05 (m, 1H), 0,97 (t, J = 6,6 Hz, 3H)	0,83 A 516,0	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de APJ AMPc (nM)
86		(5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il)(3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)metanona	 Tr = 10,65 (isómero 1) Chiralpak IF, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/90 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,45 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,28-7,34 (m, 1H), 7,12-7,22 (m, 5H), 7,00-7,05 (m, 2H), 6,53 (t, J = 8,2 Hz, 2H), 3,92 (s a, 1H), 3,77 (s a, 1H), 3,64 (s a, 2H), 3,56 (s, 6H), 3,40-3,45 (m, 1H), 2,27 (s a, 1H), 2,07 (s a, 1H)	1,62 A 532,9	A
87		(3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)(5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il)metanona	 Tr = 3,86, isómero 2) WHELKO (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,46 (s a, 1H), 7,86 (s a, 1H), 7,18 (t, J = 8,6 Hz, 1H), 7,13 (s a, 2H), 7,02 (t, J = 8,9 Hz, 2H), 6,51 (d, J = 8,6 Hz, 2H), 3,75-3,88 (m, 2H), 3,58-3,66 (m, 3H), 3,53 (s, 6H), 2,28 (s a, 1H), 2,14 (s a, 1H)	1,53 A 552,1	A

Los siguientes compuestos, Del Ejemplo 88 al Ejemplo 123, y los Ejemplos 153-154 se prepararon mediante los procedimientos generales descritos para el Ejemplo 1.

Tabla 4

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
88		5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-6-(2-metoxietil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 - 7,29 (m, 2H), 7,23 - 7,13 (m, 2H), 7,10 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,70 (s, 6H), 3,54 (s, 2H), 3,30 - 3,24 (m, 2H), 3,06 (s, 3H), 2,58-2,54 (m, 3H), 2,43 (s a, 4H), 2,39 (s a, 1H), 2,35 (t, J = 7,2 Hz, 2H)	1,39 A 526,3	C
89		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,44 (t, J = 6,9 Hz, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,25 - 7,15 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,87 (s, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,58 (s, 2H), 3,26 - 3,21 (m, 4H), 2,45 (s a, 4H), 1,92 (s, 2H), 0,99 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,47 A 526,1	A
90		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,42 - 7,35 (m, 1H), 7,31 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 7,21 - 7,13 (m, 2H), 7,10 - 7,03 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 3,86 (s, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,57 - 3,52 (m, 2H), 3,29 - 3,19 (m, 4H), 2,41 (s a, 4H), 1,91 (s, 2H), 0,99 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	1,82 A 526,1	B

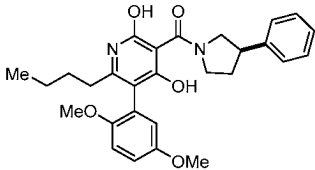
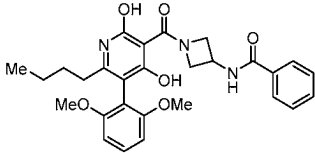
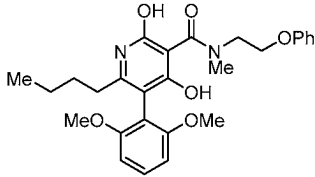
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
91		6-(etoximetil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,46 - 7,26 (m, 2H), 7,21 - 6,90 (m, 7H), 4,02 - 3,81 (m, 2H), 3,69 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 3,30 - 3,16 (m, 2H), 2,45 - 2,34 (m, 4H), 1,90 (s, 4H), 0,98 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,39 A 496,1	B
92		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,56 - 7,20 (m, 3H), 7,11 - 6,84 (m, 3H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,62 (s a, 1H), 3,74 - 3,45 (m, 6H), 2,54 (s, 4H), 2,10 - 1,91 (m, 4H), 1,64 (s a, 2H), 1,27 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 1,09 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,1 Hz, 3H)	0,94 D 507,4	A
93		6-butil-3-{4-[(2,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 (s, 1H), 7,54 (d, J = 8,3 Hz, 1H), 7,42 (d, J = 7,2 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,66 (s, 6H), 3,49 (m, 2H), 2,53 - 2,39 (m, 8H), 2,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,38 - 1,20 (m, 2H), 1,13 - 0,96 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,66 A 574,0	A

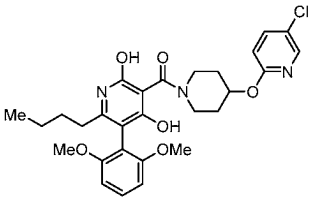
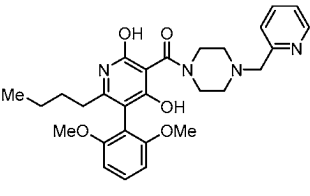
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
94		6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,62 - 7,42 (m, 2H), 7,40 - 7,15 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,77-3,66 (m, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,63-3,49 (m, 1H), 2,59 - 2,38 (m, 8H), 2,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 2H), 1,10 - 0,96 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,94 A 574,0	A
95		N-(2-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-N-metilformamido}etil)benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,85 (d, J = 6,7 Hz, 2H), 7,56 - 7,47 (m, 1H), 7,47 - 7,39 (m, 2H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 - 3,45 (s a, 6H), 2,93 (s a, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,07 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,35 - 1,25 (m, 2H), 1,22 (s, 2H), 1,11 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,42 A 508,2	B
96		6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 7,24 (s a, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s a, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,36 - 1,92 (m, 4H), 1,35 (s a, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,09 (s a, 2H), 0,66 (s a, 3H)	1,76 A 477,4	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
97		6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (d, J = 6,6 Hz, 4H), 7,24 (s a, 1H), 7,03 - 6,85 (m, 2H), 6,66 (d, J = 6,5 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,64 (s a, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,36 - 1,92 (m, 4H), 1,35 (s a, 2H), 1,23 (s, 1H), 1,09 (s a, 2H), 0,66 (s a, 3H)	1,76 A 477,4	A
98		N-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]azetidín-3-il}benzamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 14,94 - 14,57 (m, 1H), 11,81 - 10,94 (m, 1H), 9,25 - 8,85 (m, 1H), 8,05 - 7,81 (m, 2H), 7,62 - 7,45 (m, 3H), 7,41 - 7,22 (m, 1H), 6,71 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,81-4,57 (m, 2H), 4,47 - 4,26 (m, 2H), 4,13 - 3,95 (m, 1H), 3,69 (s, 6H), 2,17 - 1,99 (m, 2H), 1,41 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,66 (s, 3H)	0,88 D 506,3	A
99		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(2-fenoxietil)piridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,37 - 7,22 (m, 3H), 6,92 (t, J = 7,2 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,13 (s a, 2H), 3,64 (s a, 6H), 3,02 (s, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,36 - 1,25 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,64 A 481,0	B

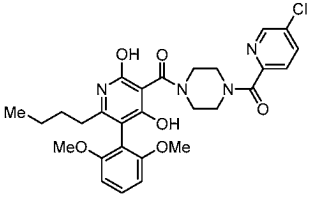
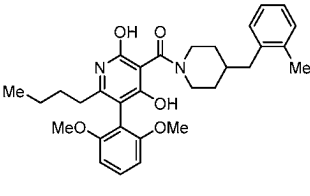
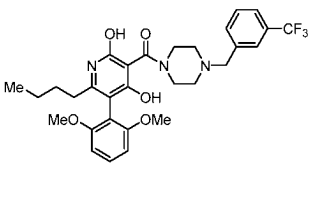
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
100		6-butil-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxi]piperidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,18 (s a, 1H), 7,78 (d, J = 6,9 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,85 (d, J = 8,8 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,65 (s, 6H), 3,29 (s a, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,13 - 1,94 (m, 4H), 1,69 (s a, 2H), 1,33 - 1,27 (m, 2H), 1,10 - 0,98 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,78 A 542,1	A
101		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)- 3-[4-(piridin-2-ilmetil) piperazin-1-carbonil] piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (d, J = 4,3 Hz, 1H), 7,77 (t, J = 7,0 Hz, 1H), 7,46 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,38 - 7,19 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,79 - 3,66 (m, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,63-3,39 (m, 1H), 2,55 (s, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,13 - 1,99 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,11 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,23 A 507,0	A

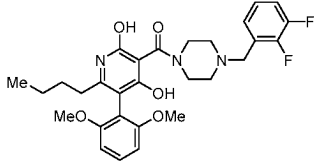
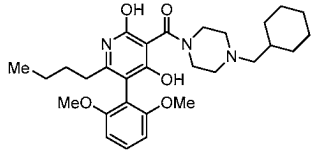
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
102		6-butil-N-{2-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metilpiridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,89 - 7,74 (m, 1H), 7,56 (d, J = 10,7 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,1 Hz, 1H), 6,67 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,64 (s a, 6H), 3,48 (s a, 2H), 2,91 (s a, 3H), 2,55 (s, 2H), 2,03 (d, J = 7,5 Hz, 2H), 1,35 - 1,26 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,65 A 533,1	B
103		6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ - 7,44 (m, 2H), 7,40 - 7,25 (m, 1H), 7,05 - 6,80 (m, 2H), 6,62 (d, J = 2,6 Hz, 1H), 3,74 - 3,70 (m, 2H), 3,68 (s a, 3H), 3,62 (s, 3H), 2,55 (s, 4H), 2,46 (s a, 4H), 2,23 - 2,02 (m, 2H), 1,42 - 1,27 (m, 2H), 1,12 - 0,99 (m, 2H), 0,65 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,93 A 574,4	A
104		3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,58 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,43 (t, J = 7,8 Hz, 1H), 7,34 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,80 - 3,53 (m, 8H), 3,23 (c, J = 6,9 Hz, 2H), 3,05 - 2,85 (m, 4H), 2,55 (s, 4H), 1,15 (t, J = 7,3 Hz, 2H), 0,96 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	1,65 A 576,3	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
105		6-butil-3-[4-(5-cloropiridin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,85 - 8,53 (m, 1H), 8,15 - 7,95 (m, 1H), 7,75 - 7,59 (m, 1H), 7,42 - 7,22 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,63 (s a, 6H), 2,55 (s a, 8H), 2,16 - 2,00 (m, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,12 - 0,98 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	1,43 A 555,1	A
106		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(2-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,21-7,02 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,78 (s a, 1H), 2,60 - 2,43 (m, 4H), 2,27 (s, 3H), 2,05 (t, J = 7,4 Hz, 2H), 1,74 (s a, 1H), 1,59 (d, J = 12,5 Hz, 2H), 1,36 - 1,14 (m, 5H), 1,11-0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	2,07 A 519,4	A
107		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[[3-(trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,91 (s, 1H), 7,82 (dd, J = 16,7, 7,7 Hz, 2H), 7,76 - 7,66 (m, 1H), 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,42 (s a, 2H), 3,63 (s a, 6H), 2,63 - 2,42 (m, 8H), 2,07 (t, J = 7,8 Hz, 2H), 1,32 - 1,24 (m, 2H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,827 A 574,9	C

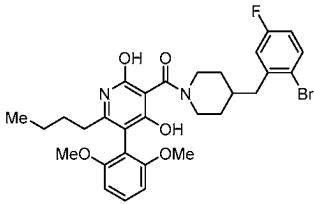
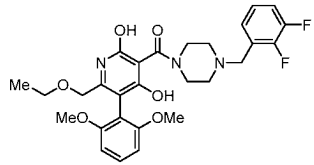
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
108		6-butil-3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 2H), 7,27 - 7,08 (m, 2H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,70 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 3,65 (m, H), 3,51 - 3,25 (m, 4H), 2,42 (s a, 4H), 2,04 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,33 - 1,23 (m, 2H), 1,13 - 0,95 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,39 B 542,4	A
109		6-butil-3-{4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,55 (s, 4H), 2,34 (s a, 4H), 2,14 - 1,97 (m, 4H), 1,73 (d, J = 12,3 Hz, 2H), 1,69 - 1,55 (m, 3H), 1,48 (s a, 1H), 1,34 - 1,25 (m, 2H), 1,24 - 1,10 (m, 3H), 1,10 - 0,99 (m, 2H), 0,83 (c, J = 11,0 Hz, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,40 B 512,2	B

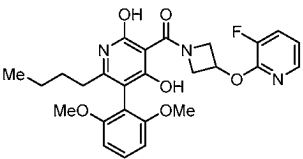
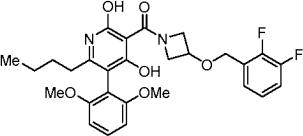
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
110		6-butil-3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,34 (c, J = 8,3 Hz, 1H), 7,28 - 7,13 (m, 2H), 7,04 - 6,86 (m, 2H), 6,65 (d, J = 2,9 Hz, 1H), 3,69 (s, 3H), 3,63 (s, 3H), 3,62 - 3,57 (m, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,43 (s a, 4H), 2,24 - 2,02 (m, 2H), 1,34 (quint., J = 7,4 Hz, 2H), 1,13 - 0,99 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,59 A 542,1	A
111		6-butil-3-[4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,33 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,08 (d, J = 6,3 Hz, 2H), 2,53 (d, J = 19,7 Hz, 8H), 2,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,44 - 1,23 (m, 2H), 1,15 - 0,96 (m, 3H), 0,75 - 0,58 (m, 5H), 0,38 (d, J = 3,8 Hz, 2H)	1,13 A 470,0	B
112		6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ - 7,53 (m, 2H), 7,43 (s a, 1H), 7,12 - 7,00 (m, 2H), 6,68 (d, J = 6,7 Hz, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,57 (s, 3H), 3,42 (s a, 2H), 2,56 - 2,43 (m, 8H), 2,07 (s a, 2H), 1,44 - 1,30 (m, 2H), 1,14 - 1,00 (m, 2H), 0,67 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,82 A 574,14	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
113		3-{4-[(2-bromo-5-fluorofenil)metil]piperidin-1-carbonil}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,62 (dd, J = 8,7, 5,6 Hz, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,24 (dd, J = 9,6, 2,7 Hz, 1H), 7,10 - 6,97 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 2,66 (d, J = 7,0 Hz, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,05 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,89 (d, J = 18,3 Hz, 1H), 1,58 (d, J = 12,2 Hz, 2H), 1,28 (d, J = 7,2 Hz, 4H), 1,13 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	2,05 A 602,9	A
114		3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,63 - 7,49 (m, 1H), 7,46 - 7,30 (m, 3H), 6,70 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,33 (s a, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,61-2,42 (m, 8H), 0,97 (t, J = 6,9 Hz, 3H)	1,19 B 544,1	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
115		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{3-[(3-fluoropiridin-2-il)oxi]azetidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 (d, J = 4,0 Hz, 1H), 7,72 (t, J = 9,1 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,08 (s a, 1H), 6,69 (d, J = 7,9 Hz, 2H), 5,40 (s a, 1H), 4,66 (s a, 1H), 4,50 (s a, 1H), 4,39 (s a, 1H), 4,02 (s a, 1H), 3,71-3,45 (m, 6H), 2,08 (s a, 2H), 1,29 (d, J = 7,1 Hz, 2H), 1,14 - 0,96 (m, 2H), 0,63 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	2,0 A 498,0	A
116		6-butil-3-{3-[(2,3-difluorofenil)metoxi]azetidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 (c, J = 8,8 Hz, 1H), 7,36 - 7,27 (m, 2H), 7,28 - 7,15 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 4,57 (s, 2H), 4,42 (s a, 2H), 4,26 (s a, 2H), 3,81 (s a, 1H), 3,66 (s, 6H), 2,08 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,39 - 1,22 (m, 2H), 1,12 - 0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	2,03 B 529,1	A

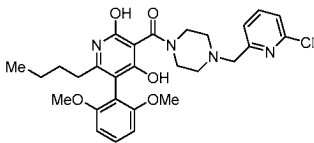
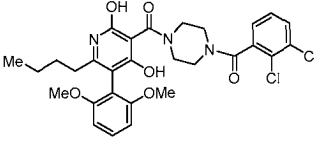
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
117		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,38 - 7,21 (m, 2H), 7,10 (s a, 3H), 6,66 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,60 (s a, 6H), 3,32 (s a, 2H), 2,93 - 2,72 (m, 2H), 2,55 (s, 2H), 2,05 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,52 (s a, 2H), 1,29 (s a, 2H), 1,06 (d, J = 6,4 Hz, 2H), 0,93 - 0,70 (m, 3H), 0,65 (t, J = 6,7 Hz, 3H)	1,93 A 511,0	C
118		N-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]azetidín-3-il}-2,3-difluorobenceno-1-sulfonamida	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,96 - 7,74 (m, 1H), 7,62 (s a, 1H), 7,43 (d, J = 4,5 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,19 (s a, 3H), 3,82 - 3,70 (m, 1H), 3,65 (s, 6H), 3,47 (s a, 1H), 2,06 (t, J = 7,6 Hz, 2H), 1,38 - 1,22 (m, 2H), 1,11 - 0,97 (m, 2H), 0,63 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,86 B 578,1	A
119		6-butil-3-[4-(2,3-difluorobenzoyl)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,64 - 7,44 (m, 1H), 7,31 (d, J = 7,9 Hz, 3H), 6,69 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,59 (s a, 6H), 2,55 (s, 8H), 2,06 (s a, 2H), 1,27 (s a, 2H), 1,04 (s a, 2H), 0,71 - 0,53 (m, 3H)	1,57 B 556,4	A

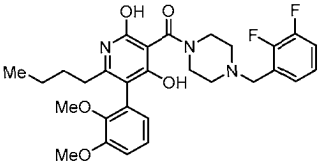
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
120		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,37 (d, J = 4,2 Hz, 1H), 7,67 (s, 1H), 7,50 - 7,36 (m, 1H), 7,35 - 7,25 (m, 1H), 6,68 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,79 (s a, 2H), 3,64 (s a, 6H), 2,55 (s, 4H), 2,46 (s a, 4H), 2,04 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,37 - 1,18 (m, 2H), 1,10 - 0,95 (m, 2H), 0,61 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	0,68 D 525,08	A
121		6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 7,26 - 7,14 (m, 2H), 7,12 - 7,01 (m, 1H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,55 (s a, 2H), 2,55 (s, 4H), 2,43 (s a, 4H), 2,23 (s, 3H), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,41 - 1,20 (m, 2H), 1,11 - 0,96 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,66 A 538,4	A
122		6-butil-3-{4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,49 - 7,06 (m, 4H), 6,69 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,67 (s a, 6H), 2,55 (s, 4H), 2,45 (s a, 4H), 2,05 (t, J = 7,5 Hz, 2H), 1,38 - 1,21 (m, 2H), 1,15 - 0,94 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,60 A 542,4	A

(continuación)

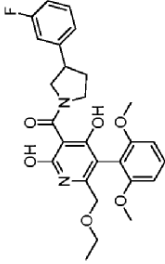
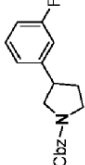
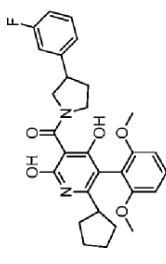
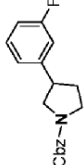
Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
123		6-butil-3-{4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,84 (t, J = 7,7 Hz, 1H), 7,48 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,39 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 7,31 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,75 - 3,68 (m, 2H), 3,66 (s, 6H), 2,55 (s, 4H), 2,46 (s a, 4H), 2,04 (d, J = 7,7 Hz, 2H), 1,42 - 1,18 (m, 2H), 1,13 - 0,94 (m, 2H), 0,62 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,46 A 541,3	A
153		6-butil-3-[4-(2,3-diclorobenzoil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,69 (d, J = 7,5 Hz, 1H), 7,44 (s a, 1H), 7,38 (s a, 1H), 7,24 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 - 6,52 (m, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,17 (d, J = 7,4 Hz, 4H), 2,53 (d, J = 19,1 Hz, 4H), 2,06 - 1,91 (m, 2H), 1,36 - 1,18 (m, 2H), 1,03 (s a, 2H), 0,62 (s a, 3H)	1,63 A 588,1	A

(continuación)

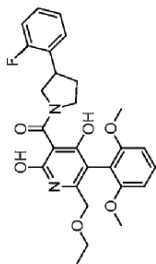
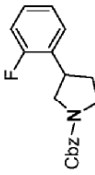
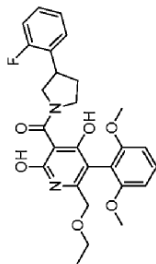
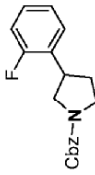
Ej. n.º	Estructura	Nombre	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
154		6-butil-3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 - 7,27 (m, 1H), 7,26 - 7,11 (m, 2H), 7,12 - 6,94 (m, 2H), 6,66 (d, J = 6,6 Hz, 1H), 3,81 (s, 3H), 3,60 (s a, 3H), 3,56 (s a, 4H), 2,55 (s, 2H), 2,42 (s a, 4H), 2,24 - 2,00 (m, 2H), 1,35 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 1,14 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,55 A 542,0	A

Los siguientes compuestos, Ejemplo 124 a Ejemplo 129, se prepararon por los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 74.

Tabla 5

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
124		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 10,72 (isómero 2) Whelk-O 1 (R,R), 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/85 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,43-7,28 (m, 2H), 7,15 (s a, 2H), 7,05 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 6,69 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,69 (s a, 6H), 3,59-3,50 (m, 1H), 3,42 (s a, 1H), 3,24 (s a, 2H), 3,16 (s a, 1H), 2,56-2,53 (m, 3H), 2,26 (s a, 1H), 2,04 - 1,94 (m, 1H), 0,00-0,93 (m = 3H)	1,44 A 497,3	A
125		6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 10,72 (isómero 2) Whelk-O 1 (R,R), 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/85 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,36 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 7,29 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 7,17 (s a, 3H), 7,06 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,68 (d, J = 8,2 Hz, 3H), 3,65 (s a, 1H), 3,40 (s a, 1H), 2,51 (s a, 6H), 2,43 (s a, 2H), 2,25 (s a, 2H), 2,01 (s a, 2H), 1,66 (s a, 5H), 1,59 (s a, 3H), 1,33 (s a, 3H)	1,79 A 507,1	B

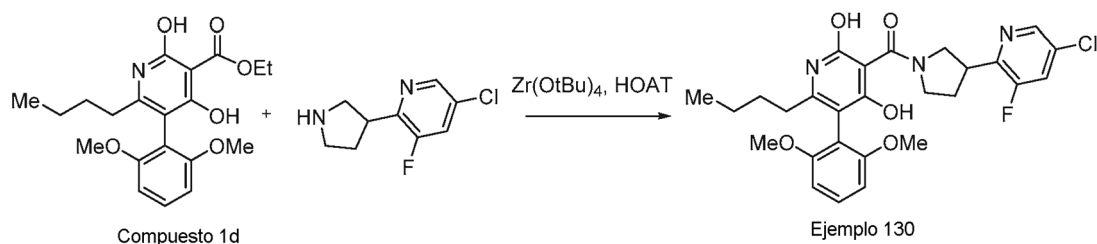
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr(min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
126		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 10,65 (isómero 2) Chiralpak IF, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/90 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,38 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,74 - 3,35 (m, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,51 (s a, 6H), 2,33-2,16 (m, 1H), 2,17-1,77 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H)	0,89 D 497,4	A
127		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol	 Tr = 10,65 (isómero 1) Chiralpak IF, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/90 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,50-7,38 (m, 1H), 7,36-7,25 (m, 2H), 7,22-7,12 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,88 (s a, 2H), 3,74 - 3,35 (m, 5H), 3,28 - 3,18 (m, 2H), 2,51 (s a, 6H), 2,33-2,16 (m, 1H), 2,17-1,77 (m, 1H), 0,97 (d, J = 6,0 Hz, 3H)	0,89 D 497,4	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	T _r (min), método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
128		3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il) piridin-2,4-diol	 (isómero 1) Wheiko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s a, 1H), 8,05-7,82 (m, 1H), 7,39-7,16 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,57 (m, 3H), 4,14-3,70 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,42 (s a, 2H), 2,63 (s a, 3H), 2,34-2,09 (m, 2H)	1,37 A 525,2	B
129		3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il) piridin-2,4-diol	 (isómero 2) Wheiko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s a, 1H), 8,05-7,82 (m, 1H), 7,39-7,16 (m, 1H), 6,93 (d, J = 7,9 Hz, 1H), 6,85 - 6,57 (m, 3H), 4,14 - 3,70 (m, 3H), 3,72 (s, 3H), 3,42 (s a, 2H), 2,63 (s a, 3H), 2,34-2,09 (m, 2H)	1,37 A 525,2	A

Ejemplo 130. 6-butil-3-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona



5 Se añadieron 1-hidroxi-7-azabenzotriazol (HOAT, 6,5 mg, 0,048 mmol) y *tert*-butoxido de circonio (IV) (0,02 ml, 0,05 mmol) al Compuesto 1d y 5-cloro-3-fluoro-2-(pirrolidin-3-il)piridina (preparada a partir de 3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo quiral usando la ruta general descrita para la preparación del

10 Compuesto 74c, isómero 2, Tr = 8,20, HPLC quiral analítica: Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm) en tolueno (1,5 ml). La mezcla de reacción se calentó a 100 °C. Después de 16 horas, la mezcla de reacción se dejó enfriar y se diluyó con HCl 1 N (4 ml), se extrajo con DCM (3 x 5 ml), las porciones orgánicas combinadas se secaron sobre Na₂SO₄, se concentraron y se purificaron mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo:agua con TFA al 0,1 %; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con TFA al 0,1 %; Gradiente: 20-60 % de B durante 25 minutos, después una parada de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el producto deseado se combinaron y se concentraron para dar el Ejemplo 130 (13 mg, rendimiento del 31 %). CLEM (Método D), Tr = 0,98, m/z = 530,0 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 8,49 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,67 (s, 6H), 3,93-3,70 (m, 2H), 3,65-3,38 (m, 3H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,18 - 1,96 (m, 3H), 1,33 - 1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J = 6,6 Hz, 3H). intervalo de potencia A de AMPc humano

20

Los siguientes compuestos, Ejemplo 131 a Ejemplo 137, se prepararon por los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 130

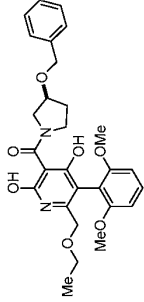
Tabla 6

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
131		3-[3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona	(isómero 1) Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 45 °C; longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,49-7,34 (m, 2H), 6,96 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,76 (s, 6H), 3,75-3,69 (m, 5H), 3,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,15 (s a, 3H)	0,90 D 515,2	A
132		3-[3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona	(isómero 2) Chiralpak IC, 4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 45 °C; longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,49-7,34 (m, 2H), 6,96 (s a, 2H), 6,75 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,08 (s, 2H), 3,86 - 3,58 (m, 11H), 3,42 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 2,45-2,30 (m, 1H), 2,21 - 2,10 (m, 1H), 1,15 (s a, 3H)	0,90 D 515,2	A
133		3-[3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona	(isómero 2) Wheiko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,40 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,01 - 3,59 (m, 11H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 2,56 - 2,38 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 1H), 1,15 (s a, 3H)	0,89 D 515,1	A

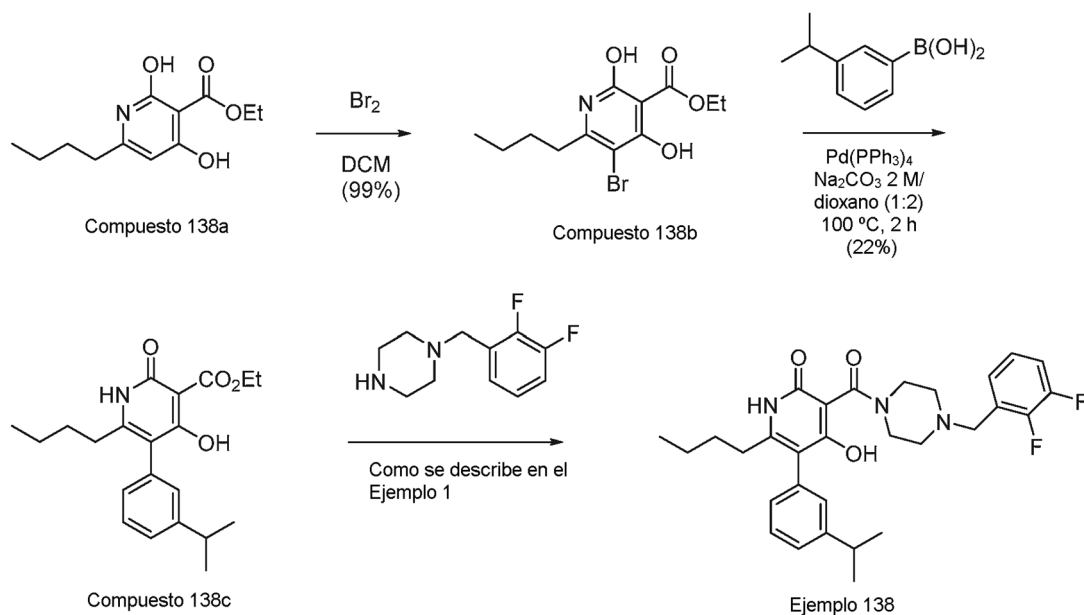
(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
134		3-[(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona	Tr = 4,11, (isómero 1) Wheko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, METANOL-d ₄) δ 7,40 (s, 1H), 7,36-7,26 (m, 1H), 6,99 (t, J = 8,5 Hz, 2H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 4,07 (s, 2H), 4,01 - 3,59 (m, 11H), 3,54 - 3,37 (m, 2H), 2,56 - 2,38 (m, 1H), 2,36-2,16 (m, 1H), 1,15 (s a, 3H)	0,89 D 515,1	A
135		6-butir-3-[3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona	Tr = 6,80, (isómero 1) Wheko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,49 (s a, 1H), 8,06 (s a, 1H), 7,32 (t, J = 8,3 Hz, 1H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 2H), 3,93-3,38 (m, 11H), 2,35 - 2,22 (m, 1H), 2,18-1,96 (m, 3H), 1,33-1,24 (m, 2H), 1,14 - 0,98 (m, 2H), 0,64 (t, J = 6,6 Hz, 3H)	0,98 D 530,0	A
136		3-[(3S)-3-(benciloxi)pirrolidin-1-carbonil]-6-butir-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol	Reactivo comercial quiral	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,67 - 7,16 (m, 7H), 6,69 (d, J = 7,8 Hz, 2H), 4,51 (s a, 2H), 4,27 - 4,14 (m, 1H), 3,71 - 3,60 (m, 4H), 2,55 (s, 6H), 2,16 - 1,89 (m, 4H), 1,39 - 1,24 (m, 2H), 1,07 (d, J = 7,2 Hz, 2H), 0,64 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,93 B 507,1	A

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
137		3-[(3S)-3-(benzyl(2,4-dimethoxyphenyl)-6-(dimethoxyphenyl)-5-oxo-1H-pyridin-2-ylidene)-2,4-diol]pyrrolidine-1-carboxylate	Reactivo comercial quiral	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,52 - 7,19 (m, 6H), 6,85 - 6,50 (m, 2H), 4,63 - 4,41 (m, 2H), 4,20 (s, 1H), 3,90 (s, 2H), 3,78-3,52 (m, 10H), 3,30 - 3,20 (m, 1H), 2,55 (s, 3H), 2,11 - 1,93 (m, 2H), 0,98 (t, J = 7,0 Hz, 3H)	0,94 D 507,1	B

Ejemplo 138. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona



5

Compuesto 138a. 5-Bromo-6-butil-2,4-dihydroxynicotinato de etilo

Se añadió bromo (0,55 ml, 11 mmol) al compuesto 138a (1,7 g, 7,1 mmol; preparado como se describe en el documento W2007/197478) en DCM (40 ml). Después de 15 minutos, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó por elución de cromatografía sobre gel de sílice con metanol del 0 al 5 %/DCM para dar el compuesto 138b (2,2 g, rendimiento del 99 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método D), Tr = 0,90 min, *m/z* = 320,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 14,28 (s, 1H), 12,09 - 11,75 (m, 1H), 4,45 (c, J = 7,0 Hz, 2H), 2,95 - 2,71 (m, 2H), 1,80 - 1,64 (m, 2H), 1,52 - 1,37 (m, 5H), 0,98 (t, J = 7,4 Hz, 3H).

15 Compuesto 138b. 6-Butil-4-hidroxi-5-(3-isopropilfenil)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxilato de etilo

El Compuesto 138a (100 mg, 0,31 mmol), ácido (3-isopropilfenil)borónico (77 mg, 0,47 mmol) y Pd(PPh₃)₄ (110 mg, 0,094 mmol) en Na₂CO₃ 2 M (2 ml)/dioxano (4 ml) se purgaron con nitrógeno y se calentaron a 100 °C. Después de 2 horas, la mezcla de reacción se filtró, se diluyó con DMF/metanol y se purificó usando HPLC de fase inversa (Phenomenex Luna AXIA 5 micrómetros, C18, 30 x 100 mm, B del 30 al 100 % durante 10 minutos con un tiempo de parada de 5 minutos, disolvente A: 90 % de agua/10 % de metanol/0,1 % de TFA, disolvente B: 90 % de metanol/10 % de agua/0,1 % de TFA, Caudal 40 ml/min; detector a 254) para aislar el compuesto 138b (25 mg, rendimiento del 22 %). CLEM (Método D). Tr = 1,05, *m/z* = 384,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,50 - 7,35 (m, 1H), 7,35 - 7,23 (m, 1H), 7,15 - 6,96 (m, 2H), 4,48 (d, J = 6,6 Hz, 2H), 2,97 (dt, J = 13,8, 6,9 Hz, 1H), 2,48 (t, J = 7,7 Hz, 2H), 1,62 - 1,51 (m, 2H), 1,45 (t, J = 6,6 Hz, 3H), 1,34 - 1,21 (m, 8H), 0,81 (t, J = 7,3 Hz, 3H).

Ejemplo 138. 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona

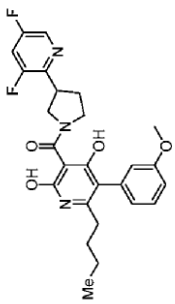
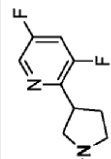
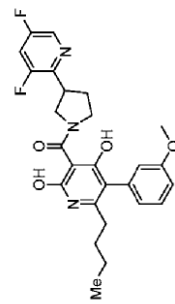
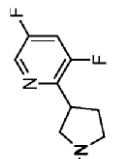
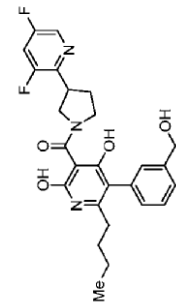
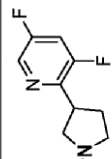
El Ejemplo 138 se preparó a partir del Compuesto 138b usando el método descrito para el Ejemplo 1 (8,5 %). CLEM (Método A). Tr = 2,23, *m/z* = 524,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,35 - 7,15 (m, 5H), 7,08 - 6,92 (m, 2H), 3,26 - 3,02 (m, 2H), 2,98 - 2,76 (m, 1H), 2,53 (m, 8H), 2,19 (s a, 2H), 1,47 - 1,33 (m, 2H), 1,28 - 1,14 (m, 6H), 1,13 - 1,01 (m, 2H), 0,66 (t, J = 7,2 Hz, 3H). Intervalo de potencia A de AMPc humano.

Los siguientes compuestos, Ejemplo 139 a Ejemplo 147, se prepararon por los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 138 y 74.

Tabla 7

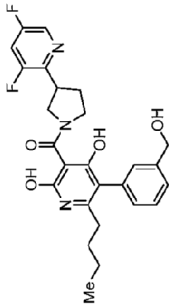
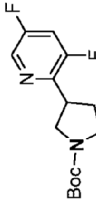
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
139		2-[3-(2-buty-5-(4-((2,3-difluorophenyl)methyl)piperazin-1-carbonyl)-4,6-dihydroxypyridin-3-yl)fenil]acetone nitrilo	quiral	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,59 - 7,01 (m, 7H), 4,51 - 4,23 (m, 2H), 4,06 (s, 2H), 2,53 (m, 8H), 2,30 - 2,14 (m, 2H), 1,50-1,33 (m, 2H), 1,13-1,00 (m, 2H), 0,68 (t, J = 7,3 Hz, 3H)	1,42 A 521,3	A
140		6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 4,06 - 3,29 (m, 5H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,33 - 2,04 (m, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,71 - 0,59 (m, 3H)	2,17 A 496,1	A
141		6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,48 (s a, 1H), 7,90 (s a, 1H), 7,41 - 7,25 (m, 1H), 7,20 (d, J = 7,4 Hz, 1H), 7,10-6,94 (m, 2H), 4,06 - 3,29 (m, 5H), 2,98 - 2,81 (m, 1H), 2,33 - 2,04 (m, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,20 (d, J = 6,8 Hz, 6H), 1,08 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,71 - 0,59 (m, 3H)	2,17 A 496,1	A

(continuación)

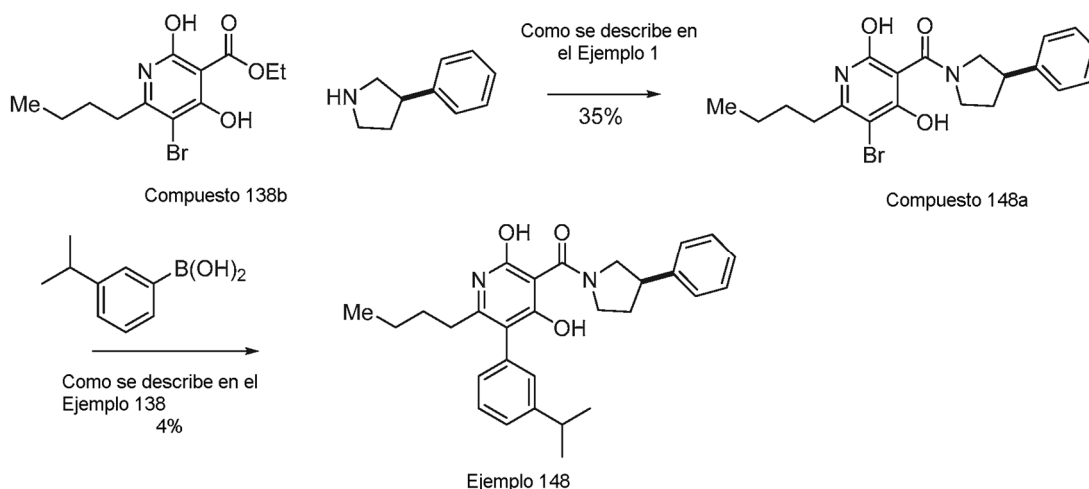
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
142		6-butiril-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]- 5-(3-metoxi fenil) piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s a, 1H), 8,02 - 7,76 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 - 6,83 (m, 1H), 6,84 - 6,62 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s a, 5H), 2,25 (s a, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,68 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	1,88 B 484,0	A
143		6-butiril-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]- 5-(3-metoxi fenil) piridin-2,4-diol	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s a, 1H), 8,02 - 7,76 (m, 1H), 7,31 (s, 1H), 7,01 - 6,83 (m, 1H), 6,84 - 6,62 (m, 2H), 3,74 (s, 3H), 3,53 (s a, 5H), 2,25 (s a, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,10 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 0,68 (t, J = 6,8 Hz, 3H)	1,88 B 484,0	A
144		6-butiril-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]- 5-[3-(hidroximetil) fenil]piridin-2,4-diol	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,38-7,17 (m, 2H), 7,13 - 6,96 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,89 (s, 5H), 2,32 - 2,03 (m, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,10 (s a, 2H), 0,68 (s a, 3H)	1,27 A 484,2	A

(continuación)							
Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M/H-H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)	
145		3-{[2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxi-piridin-3-il]-N-(propan-2-il)benzamida	 Tr = 3,86, (isómero 2) Whelko (4,6 x 250 nm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,36 (m, 5H), 2,24 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,41 (s a, 2H), 1,22-1,06 (m, 8H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz.	1,62 A 539,2	A	
146		3-{[2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxi-piridin-3-il]-N-(propan-2-il)benzamida	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 nm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d6) δ 8,48 (s a, 1H), 8,22 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,91 (s a, 1H), 7,83 (d, J = 7,6 Hz, 1H), 7,72 (s a, 1H), 7,47 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 7,35 (d, J = 7,3 Hz, 1H), 4,11 (d, J = 6,4 Hz, 1H), 3,96 - 3,36 (m, 5H), 2,24 (d, J = 7,3 Hz, 4H), 1,41 (s a, 2H), 1,22-1,06 (m, 8H), 0,67 (t, J = 7,2 Hz, 3H)	1,62 A 539,2	A	

(continuación)

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
147		6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(hidroximetil) fenil]piridin-2,4-diol	 Tr = 4,80, (isómero 1) Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetro; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO ₂ ; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm.	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 8,47 (s a, 1H), 7,88 (s a, 1H), 7,38-7,17 (m, 2H), 7,13 -6,96 (m, 2H), 4,49 (s, 2H), 3,89 (s, 5H), 2,32 - 2,03 (m, 4H), 1,39 (s a, 2H), 1,10 (s a, 2H), 0,68 (s a, 3H)	1,27 A 484,2	A

Ejemplo 148. 6-butil-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol



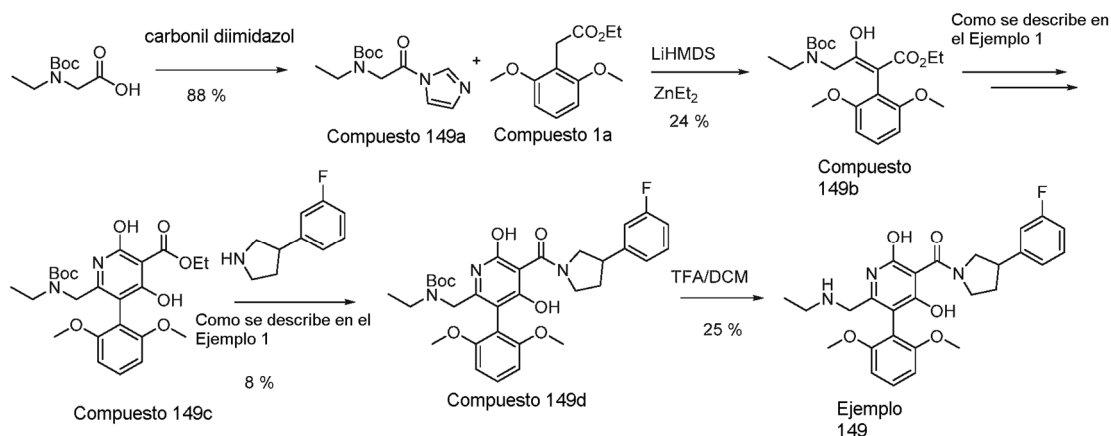
5 Compuesto 148a. (R)-[(5-bromo-6-butil-2,4-dihidroxipiridin-3-il)(3-fenilpirrolidin-1-il)metanona]

El Compuesto 148a se preparó a partir del Compuesto 138b usando el método descrito para el Ejemplo 1 (rendimiento 35 %). CLEM (Método D). Tr = 0,97, m/z = 421,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (400 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,45 - 7,21 (m, 5H), 4,10 - 3,64 (m, 4H), 3,42 (s a, 1H), 2,91 - 2,74 (m, 2H), 2,37 (s a, 1H), 2,17 - 2,05 (m, 1H), 1,71 (quint., J = 7,6 Hz, 2H), 1,46 (dc, J = 14,8, 7,4 Hz, 2H), 1,06 - 0,89 (m, 3H).

Ejemplo 148. 6-butil-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol

El Ejemplo 148 se preparó a partir del Compuesto 148a usando el método descrito para el Ejemplo 138 (rendimiento 4 %). CLEM (Método D). Tr = 2,31, m/z = 459,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,42 - 7,18 (m, 7H), 7,10 - 6,98 (m, 2H), 3,89 - 3,32 (m, 4H), 2,90 (s a, 1H), 2,24 (s a, 3H), 2,11 - 1,90 (m, 1H), 1,40 (s a, 2H), 1,26 - 1,14 (m, 7H), 1,08 (s a, 2H), 0,66 (s a, 3H). Intervalo de potencia A de AMPc humano.

Ejemplo 149. 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil] piridin-2,4-diol

Compuesto 149a. (2-(1H-Imidazol-1-il)-2-oxoetil)(etil)carbamato de *terc*-butilo

Se añadió carbonil diimidazol (176 mg, 1,10 mmol) a ácido 2-((*terc*-butoxicarbonyl)(etil)amino)acético (200 mg, 0,98 mmol) en THF (10 ml) a temperatura ambiente. Después de 18 horas, la mezcla de reacción se lavó con H₂O, la porción orgánica se separó y se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró a presión reducida para dar el compuesto 149a en forma de un aceite de color amarillo (220 mg, rendimiento del 88 %). CLEM (Método E), Tr = 1,57 min, m/z = 252,2 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 8,24 (s a, 1H), 7,52 (t, J = 1,5 Hz, 1H), 7,21 - 7,09 (m, 1H), 4,54 (s, 1H), 4,45 (s a, 1H), 3,47 (d, J = 6,3 Hz, 1H), 3,43 - 3,28 (m, 1H), 1,52 (s, 5H), 1,45 (d, J =

5,0 Hz, 1H), 1,40 (s a, 3H), 1,24 - 1,08 (m, 3H).

Compuesto 149b. 4-(((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)-2-(2,6-dimetoxifenil)-3-oxobutanoato de etilo

- 5 Se añadió LiHMDS (1,0 ml, 1,0 mmol, solución 1 M en THF) al compuesto 1a (160 mg, 0,71 mmol) en THF (1 ml) enfriado a -78 °C. Después de 10 minutos, la mezcla de reacción se dejó en agitación a temperatura ambiente. Después de 1 hora, la mezcla de reacción se enfrió de nuevo a -78 °C y se añadió una solución de dietilcinc (solución 2 M, 0,5 ml, 1 mmol). La mezcla de reacción se dejó calentar a -20 °C durante un periodo de 40 minutos. Se añadió el Compuesto 149a (217 mg, 0,856 mmol) en THF (0,5 ml) y, después de 20 minutos, la mezcla de
10 reacción se diluyó con HCl 1 N, se extrajo con DCM (2 x), se secó sobre MgSO₄, se concentró a presión reducida y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice para dar el compuesto 149b (70 mg, rendimiento del 24 %). CLEM (Método E), Tr = 2,02 min, m/z = 410,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,32 - 7,10 (m, 1H), 6,65 - 6,41 (m, 2H), 5,07 - 5,06 (m, 1H), 4,22 - 3,98 (m, 2H), 3,97 - 3,84 (m, 2H), 3,77 - 3,56 (m, 6H), 3,32 - 2,88 (m, 2H), 1,45 - 1,31 (m, 9H), 1,21 - 1,01 (m, 4H), 1,01 - 0,77 (m, 3H).

15 Compuesto 149c. 6-(((*tert*-Butoxicarbonil)(etil)amino)metil)-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxinicotinato de etilo

- El Compuesto 149c se preparó a partir del Compuesto 149b con un rendimiento del 17 % usando el método general descrito en el Ejemplo 1. CLEM (Método E), Tr = 0,95 min, m/z = 477,3 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, CLOROFORMO-d) δ 7,39 (t, J = 8,4 Hz, 1H), 6,66 (d, J = 8,5 Hz, 2H), 4,46 (c, J = 7,2 Hz, 2H), 4,06 (s a, 2H), 3,89 - 3,67 (m, 6H), 3,07 (d, J = 6,9 Hz, 2H), 1,49 (s, 9H), 1,47 - 1,41 (m, 3H), 0,91 (t, J = 7,0 Hz, 3H).
20

Compuesto 149d. ((3-(2,6-Dimetoxifenil)-5-(3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil)-4,6-dihidroxipiridin-2-il)metil)(etil)carbamato de *tert*-butilo

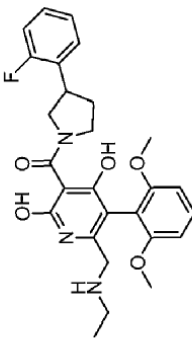
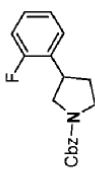
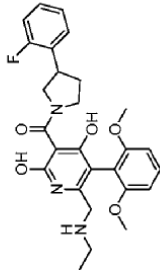
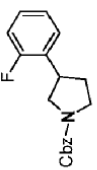
- 25 El Compuesto 149d se preparó a partir del Compuesto 149c y 3-(3-fluorofenil)pirrolidina (preparada a partir de 3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo usando la ruta general descrita para la preparación del compuesto 74c, isómero 2, Tr = 10,72, HPLC quiral analítica: Whelko (4,6 x 250 mm, 5 micrómetros; fase móvil: 10 % de IPA/90 % de CO₂; condiciones de flujo: 3,0 ml/min, 140 bar, 40 °C; longitud de onda: 220 nm) usando el método descrito en el Ejemplo 1 (rendimiento del 8 %). CLEM (Método A), Tr = 1,96 min, m/z = 596,0 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,37 (d, J = 6,1 Hz, 1H), 7,28 (s a, 1H), 7,19 (s a, 1H), 7,15 (s a, 1H), 7,06 (t, J = 8,2 Hz, 1H), 6,76 - 6,61 (m, 2H), 3,90 - 3,84 (m, 2H), 3,65 (m. a., 3H), 2,89 - 2,73 (m, 3H), 2,51 (s a, 6H), 2,26 (s a, 1H), 1,98 - 1,89 (m. a., 2H), 1,33-1,26 (m. a., 9H), 0,75 (s a, 3H)
30

- 35 Ejemplo 149. 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil] piridin-2,4-diol

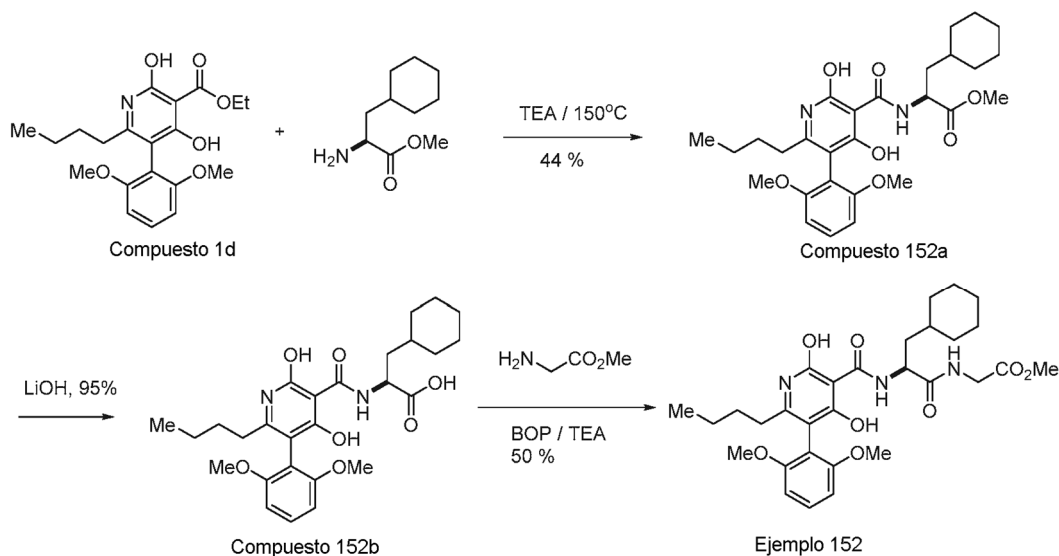
- Se añadió TFA (0,1 ml) al compuesto 149d (12 mg, 0,020 mmol) en DCM (1 ml) a temperatura ambiente. Después de 3 horas, la mezcla de reacción se concentró a presión reducida y se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 0-100 % de B durante 15 minutos, después una parada de 3 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min para dar Ejemplo 149 (2,5 mg, 25 %). CLEM (Método A), Tr = 1,094 min, m/z = 496,4 [M+H]⁺. RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆) δ 7,44 - 7,27 (m, 2H), 7,18 (d, J = 9,3 Hz, 2H), 7,07 (t, J = 7,9 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,68 (s a, 6H), 3,17 (s a, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,40-2,14 (m., 3H), 2,13 - 1,95 (m, 1H), 1,90 (s a, 3H), 0,85 (s a, 3H). Intervalo de
40 potencia C de AMPc humano.
45

Los siguientes compuestos, Ejemplo 150 a Ejemplo 151, se prepararon por los procedimientos generales descritos para los Ejemplos 149 y 74.

Tabla 8

Ej. n.º	Estructura	Nombre	Intermedio de amina quiral con tiempo de retención (min)	RMN	Tr (min) Método M+H	CE ₅₀ de AMPc humano (nM)
150		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-il [(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil] piridin-2,4-diol	 Tr = 10,65 (isómero 1) Chiralpak IF, 4,6 x 250 mm, micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/90 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,41 (s a, 1H), 7,37 - 7,27 (m, 2H), 7,19 (t, J = 7,0 Hz, 2H), 6,71 (d, J = 8,3 Hz, 2H), 3,67 (s a, 6H), 3,22 - 3,15 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,33 (s a, 2H), 2,25 (s a, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,91 (s a, 3H), 0,88-0,81 (m, 3H)	1,26 B 495,9	B
151		5-(2,6-dimetoxifenil)-6-il [(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil] piridin-2,4-diol	 Tr = 10,65 (isómero 2) Chiralpak IF, 4,6 x 250 mm, micrómetros; fase móvil: 15 % de IPA/90 % de CO ₂ ; Condiciones de flujo: 2,0 ml/min, 150 bar, 40 °C, longitud de onda: 220 nm	RMN ¹ H (500 MHz, DMSO-d ₆) δ 7,40 (s a, 1H), 7,37-7,26 (m, 2H), 7,23-7,12 (m, 2H), 6,70 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 3,69 (s a, 6H), 3,22-3,15 (m, 2H), 2,56-2,53 (m, 2H), 2,34 (s a, 2H), 2,34 (s a, 2H), 2,25 (s a, 1H), 2,10-1,96 (m, 1H), 1,90 (s a, 3H), 0,88-0,81 (m, 3H)	1,10 A 496,3	B

Ejemplo 152. (S)-(2-(6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoil)glicinato de metilo



5

Compuesto 152a. (S)-2-(6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoato de metilo

A una solución agitada del compuesto 1d (50 mg, 0,13 mmol) en DMF (2 ml) se añadió 2-amino-3-ciclohexilpropanoato de (S)-metilo (30 mg, 0,16 mmol) y Et₃N (0,037 ml, 0,27 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 150 °C en un recipiente de reacción cerrado herméticamente con irradiación de microondas durante 1 h, se dejó enfriar a temperatura ambiente, se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M, se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se añadió a una columna de gel de sílice (12 g) y se eluyó con EtOAc al 0-100 % en hexanos. Las fracciones que contenían el Compuesto 152a se recogieron como un líquido transparente y el disolvente se retiró a presión reducida para producir el Compuesto 152a en forma de un aceite incoloro (30 mg, rendimiento del 44 %). CLEM (Método A), tiempo de retención = 2,50 min, *m/z* = 514,9 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 10,63 (d, *J* = 7,3 Hz, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,5 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 4,51-4,55 (m, 1H), 3,66 (s, 6H), 3,52 (s, 3H), 3,17 (d, *J* = 5,2 Hz, 1H), 2,14 (t, *J* = 7,6 Hz, 2H), 1,54-1,76 (m, 7H), 1,28-1,36 (m, 3H), 1,04-1,24 (m, 5H), 0,86-1,01 (m, 2H), 0,64 (t, *J* = 7,3 Hz, 3H).

20

Compuesto 152b. ácido (S)-2-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoico

A una solución agitada del compuesto 152a (25 mg, 0,049 mmol) en THF (5 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (6,1 mg, 0,15 mmol) en agua (3 ml). La mezcla de reacción se agitó a TA durante 16 h, después se concentró al vacío y el residuo se disolvió en EtOAc. La capa orgánica se lavó con HCl 0,1 M (pH = 4). La capa ac. se extrajo con EtOAc 5X. Las capas orgánicas combinadas se secaron sobre MgSO₄, se filtraron y se concentraron al vacío para dar el compuesto 152b (23 mg, rendimiento del 95 %) en forma de un sólido de color blanco. CLEM (Método A), tiempo de retención = 1,72 min, *m/z* = 501,0 (M+H). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-D₆) δ 10,53 (d, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,95 (s, 1H), 7,34 (t, *J* = 8,2 Hz, 1H), 6,71 (d, *J* = 8,2 Hz, 2H), 4,38-4,45 (m, 1H), 3,68 (s, 6H), 2,14 (t, *J* = 7,3 Hz, 2H), 1,55-1,79 (m, 7H), 1,28-1,40 (m, 3H), 1,05-1,23 (m, 5H), 0,86-1,01 (m, 2H), 0,66 (t, *J* = 7,0 Hz, 3H).

30

Ejemplo 152. (S)-(2-(6-Butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoil)glicinato de metilo

35

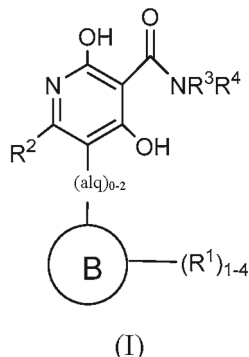
A una solución agitada del compuesto 152b (30 mg, 0,060 mmol) en THF (3 ml) se añadió BOP (29 mg, 0,066 mmol) y Et₃N (0,025 ml, 0,18 mmol). Después de 15 min, se añadió clorhidrato de 2-aminoacetato de metilo (9,0 mg, 0,072 mmol) en THF (1 ml) y la mezcla de reacción se agitó durante 2 h. La mezcla de reacción se concentró al vacío y se diluyó con EtOAc. La capa orgánica se lavó con NaHCO₃ sat., NH₄Cl saturado. La capa orgánica se secó sobre MgSO₄, se filtró y se concentró al vacío. El residuo se purificó mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm, partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 20 minutos, después una parada de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el compuesto 152 se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. El residuo se purificó adicionalmente mediante CL preparativa/EM con las siguientes condiciones: Columna: XBridge C18, 19 x 200 mm,

45

partículas de 5 µm; Fase móvil A: 5:95 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Fase móvil B: 95:5 de acetonitrilo: agua con acetato de amonio 10 mM; Gradiente: 40-80 % de B durante 19 minutos, después una parada de 5 minutos a 100 % de B; Flujo: 20 ml/min. Las fracciones que contenían el Ejemplo 152 (16 mg, 50 %) se combinaron y se secaron mediante evaporación centrífuga. CLEM (Método A), Tr = 2,18 min, m/z = 572,5 $[M+H]^+$.
 5 RMN 1H (500 MHz, DMSO- d_6) δ 10,55 (s a, 1H), 8,62 (s a, 1H), 7,34 (t, J = 7,6 Hz, 1H), 6,71 (d, J = 8,2 Hz, 2H), 4,57 (s a, 1H), 3,83-3,89 (m, 2H), 3,68 (s, 6H), 3,63 (s, 3H), 2,14 (s a, 2H), 1,70-1,80 (m, 2H), 1,51-1,70 (m, 5H), 1,27-1,40 (m, 3H), 1,05-1,26 (m, 5H), 0,89-0,97 (m, 2H), 0,64 (t, J = 7,3 Hz, 3H). Intervalo de potencia A de AMPc humano.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I):



5

o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

- 10 alq es alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e;
el anillo B se selecciona independientemente entre: cicloalquilo C₃₋₆, cicloalqueno C₃₋₆, arilo, carbociclilo bicclico y heteroarilo de 6 miembros;
R¹ se selecciona independientemente entre: halógeno, NO₂, -(CH₂)_nOR^b,
(CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -
15 (CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pN-R^aR^a, -
(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_nR^c, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido
con 0-3 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;
R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; alqueno C₁₋₅ sustituido con 0-3
R^e, arilo sustituido con 0-3 R^e, heterociclilo sustituido con 0-3 R^e, y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e; con la
20 condición de que cuando R² es alquilo C₁₋₅, la unidad de metileno, excepto la unida al anillo de piridina, puede
estar reemplazada por O, N y S;
R³ y R⁴ se seleccionan independientemente entre: H, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆
sustituido con 0-3 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e; con la condición de que R³ y R⁴ no sean
ambos H; como alternativa, R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo
25 heterocíclico o un anillo espiro heterocíclico que comprende átomos de carbono y de 0 a 4 heteroátomos
seleccionados entre N, NR^{5a}, O y S, y sustituido con 0-5 R^e;
R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, halógeno, -(CR⁷R⁷)_n-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CR⁷R⁷)_n-
heterociclilo, y cada uno está sustituido con 0-3 R^e;
R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: -C(=O)OR^b, C(=O)NR^aR^a, -S(O)_pR^c, -(CR⁷R⁷)_n-
30 carbociclilo C₃₋₁₀, -C(=O)-carbociclilo C₃₋₁₀, -(CR⁷R⁷)_n-heterociclilo, -C(=O)-heterociclilo, cada uno sustituido con 0-3
R^e; R⁶ se selecciona independientemente entre: H, halógeno, =O, -(CH₂)_nOR^b, (CH₂)_nS(O)_pR^c, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -
(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aC(=O)NR^aR^a, -
(CH₂)_nNR^aC(=O)OR^b, -(CH₂)_nOC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nS(O)_pNR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a, -
35 (CH₂)_nNR^aS(O)_pR^c, alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, y -(CH₂)_n-
heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;
R⁷ es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C₁₋₄, y (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₂ sustituido
con 0-3 R^e;
R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, y -
40 (CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos,
forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;
R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, y -
(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;
45 R^c, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆
sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-5 R^e, y heterociclilo
sustituido con 0-5 R^e;
R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆,
alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN,
50 NO₂, =O, -(CH₂)_nCO₂R^f, -(CH₂)_nOR^f, -(CH₂)_nS(O)_pR^f, -(CH₂)_nC(=O)NR^fR^f, -(CH₂)_nNR^fC(=O)R^f, -(CH₂)_nS(O)_pNR^fR^f,
-(CH₂)_nNR^fS(O)_pR^f, -(CH₂)_nNR^fC(=O)OR^f, -(CH₂)_nOC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con halógeno
y OH), cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo, o R^f y R^f, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un

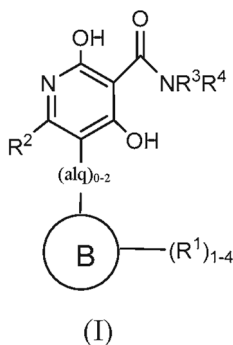
anillo heterocíclico opcionalmente sustituido con alquilo C₁₋₄;

R⁹, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con halógeno y OH), cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

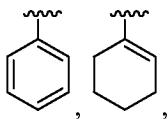
5 p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

2. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 que tiene la Fórmula (I):



10 o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

15 el anillo B se selecciona independientemente entre:

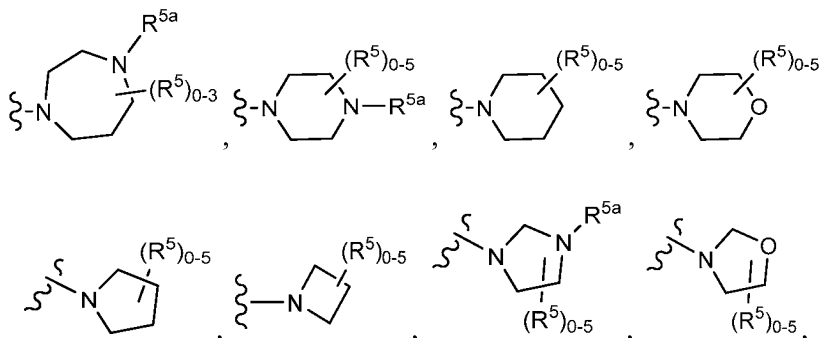


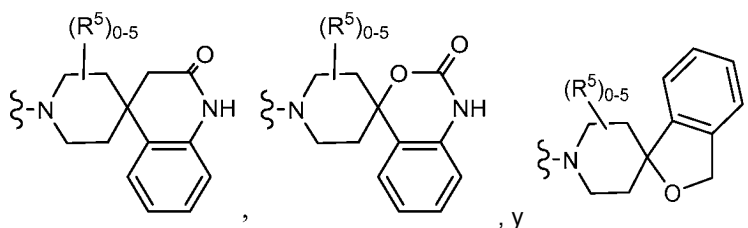
y heteroarilo de 6 miembros;

20 R¹ se selecciona independientemente entre: F, Cl, Br, NO₂, -(CH₂)_nOR^b, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nNR^aR^a, -(CH₂)_nCN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -(CH₂)_nNR^aC(=O)R^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e;

R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; alqueno C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; arilo sustituido con 0-3 R^e; heterociclilo sustituido con 0-3 R^e; y cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e; con la condición de que cuando R² es alquilo C₁₋₅, la unidad de metileno, excepto la unida al anillo de piridina, puede estar reemplazada por O, N y S;

25 R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo espiri heterocíclico seleccionado entre:





R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)_n-heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: -(CR⁷R⁷)_n-carbociclo C₃₋₁₀ y -(CR⁷R⁷)_n-heterociclo, -C(=O)-carbociclo C₃₋₁₀, cada uno sustituido con 0-3 R⁶;

R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, -OR^b,

=O, -(CH₂)_nC(=O)R^b, -(CH₂)_nC(=O)OR^b, -(CH₂)_nNR^aR^a,

CN, -(CH₂)_nC(=O)NR^aR^a, -NHC(=O)OR^b, alquilo C₁₋₄ sustituido con 0-3 R^e, (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R⁷ es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C₁₋₄, y (CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₂ sustituido con 0-3 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e; o R^a y R^a, junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e;

R^b, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alqueno C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, alquino C₂₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^g, alqueno C₂₋₆, alquino C₂₋₆, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, CO₂R^f, -(CH₂)_nOR^f, S(O)_pR^f, C(=O)NR^fR^f, NR^fC(=O)R^f, S(O)_pNR^fR^f, NR^fS(O)_pR^f, NR^fC(=O)OR^f, OC(=O)NR^fR^f y -(CH₂)_nNR^fR^f;

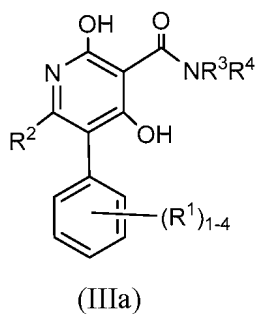
R^f, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con halógeno y OH), cicloalquilo C₃₋₆ y fenilo;

R^g, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, F, Cl, Br, CN, OH, alquilo C₁₋₅ (opcionalmente sustituido con halógeno y OH);

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4; y

p, en cada caso, se selecciona independientemente entre cero, 1 y 2.

3. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IIIa):

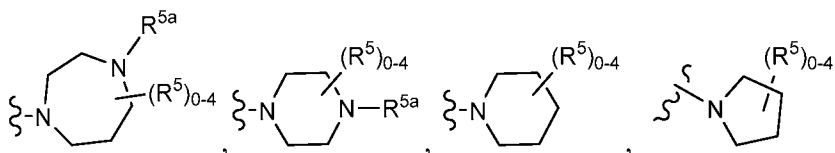


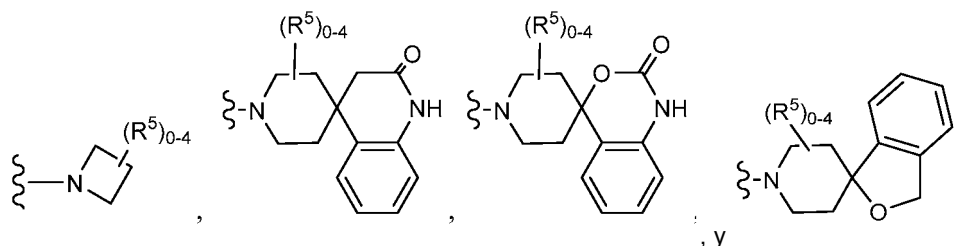
o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

R¹ se selecciona independientemente entre: F, Cl, -(CH₂)_nOH, C(=O)NR^aR^a, alquilo C₁₋₄ y Oalquilo C₁₋₄;

R² se selecciona independientemente entre: alquilo C₁₋₅ sustituido con 0-3 R^e; alqueno C₁₋₅, arilo sustituido con 0-3 R^e, heteroarilo sustituido con 0-3 R^e, cicloalquilo C₃₋₆ y -(CH₂)₁₋₄Oalquilo C₁₋₅ y -(CH₂)₁₋₃Ocicloalquilo C₃₋₆;

R³ y R⁴, junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo espiro heterocíclico seleccionado entre:





R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre: OH, $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} y $-(CH_2)_n$ -heterociclo, cada uno sustituido con 0-3 R^6 ;

R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre: $-(CR^7R^7)_n$ -carbociclo C_{3-10} y $-(CR^7R^7)_n$ -heterociclo, $-C(=O)$ -carbociclo C_{3-10} , cada uno sustituido con 0-3 R^6 ;

R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-OR^b$,

$=O$, $-(CH_2)_nC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, CN, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, alquilo C_{1-4} sustituido con 0-3 R^e , $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

R^7 es, independientemente en cada caso, seleccionado entre: H, alquilo C_{1-4} , y $(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-12} sustituido con 0-3 R^e ;

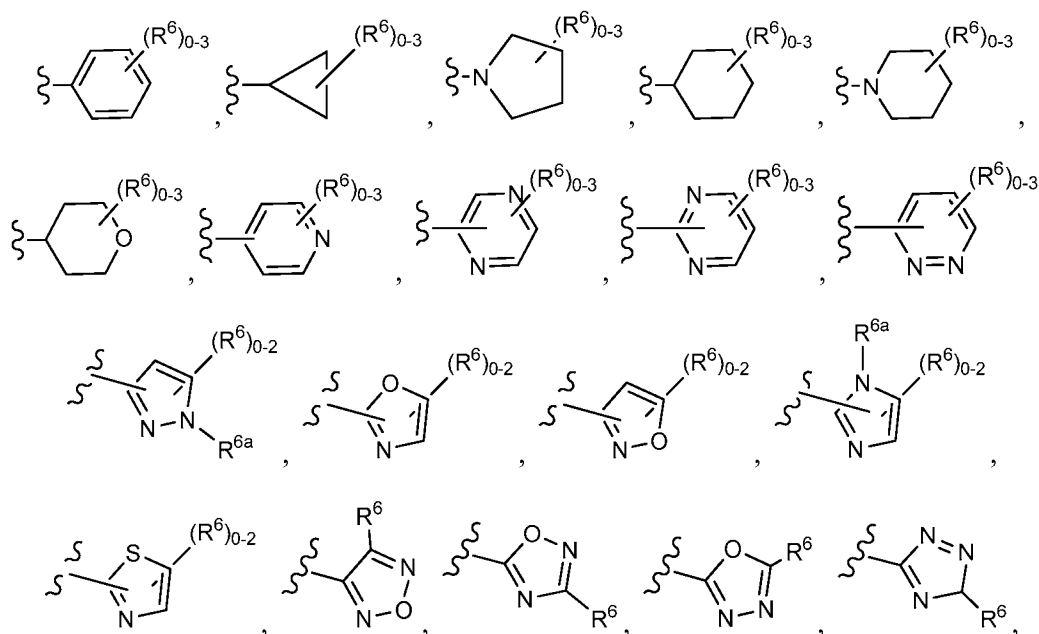
R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ; o R^a y R^a , junto con el átomo de nitrógeno al que ambos están unidos, forman un anillo heterocíclico sustituido con 0-5 R^e ; R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , alquénilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , alquínilo C_{2-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

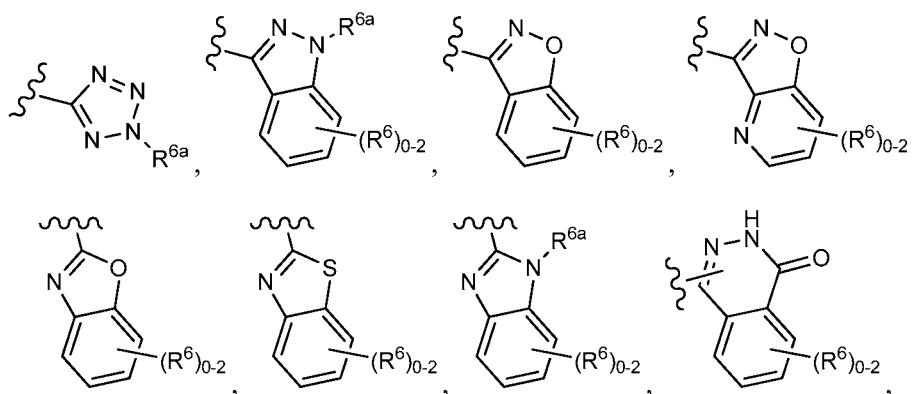
R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, y CO_2H ; y

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

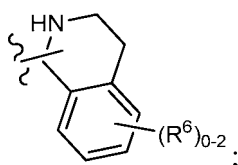
4. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:





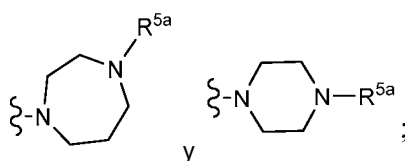
5 y



- 10 R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-OCH_3$, $-OCF_3$, $=O$, CN, CH_3 , CF_3 -(CH_2) $_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;
 R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;
 R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=O$, y CO_2H ; y
 15 n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

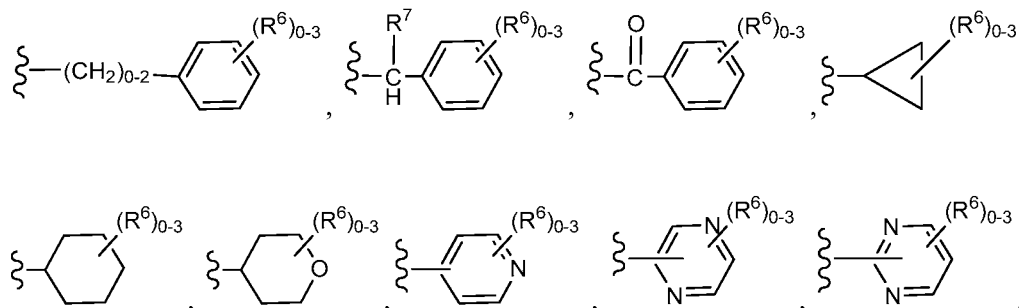
5. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 3 o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un
 20 tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

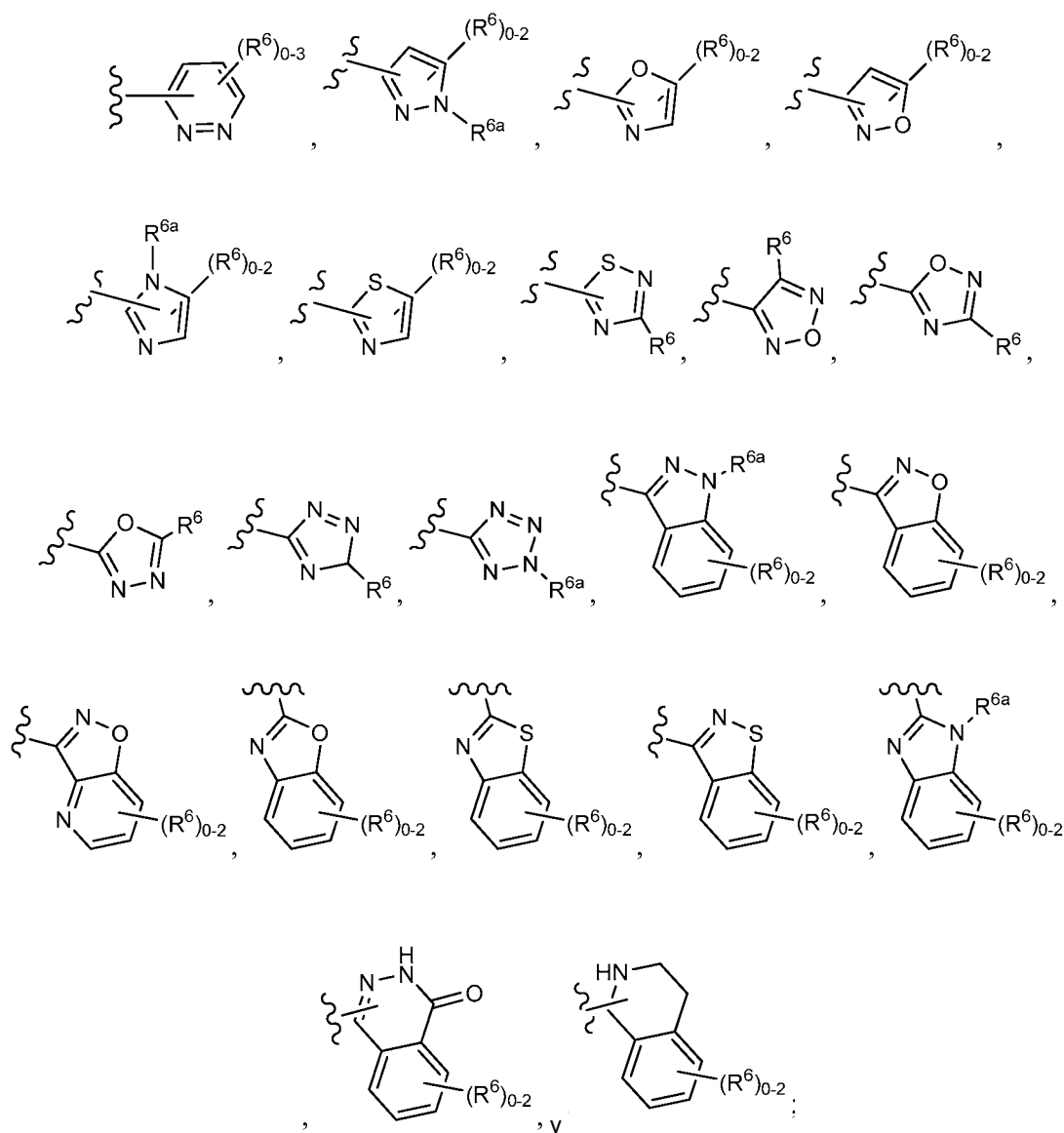
R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico o un anillo
 espiro heterocíclico seleccionado entre:



25 y

R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre:





10

R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, $-\text{OCH}_3$, $-\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{OCH}_3$, $-\text{OCF}_3$, $=\text{O}$, CN, CH_3 , CF_3 - $(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} sustituido con 0-3 R^e , y $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH_3 , arilo sustituido con 0-3 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ; R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH_3 , OCF_3 , $-(\text{CH}_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(\text{CH}_2)_n$ -arilo, $-(\text{CH}_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO_2 , $=\text{O}$, y CO_2H ; y n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

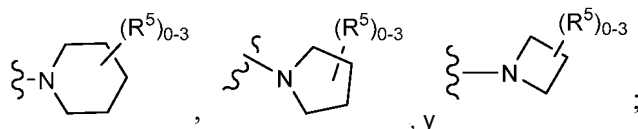
15

6. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 3, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

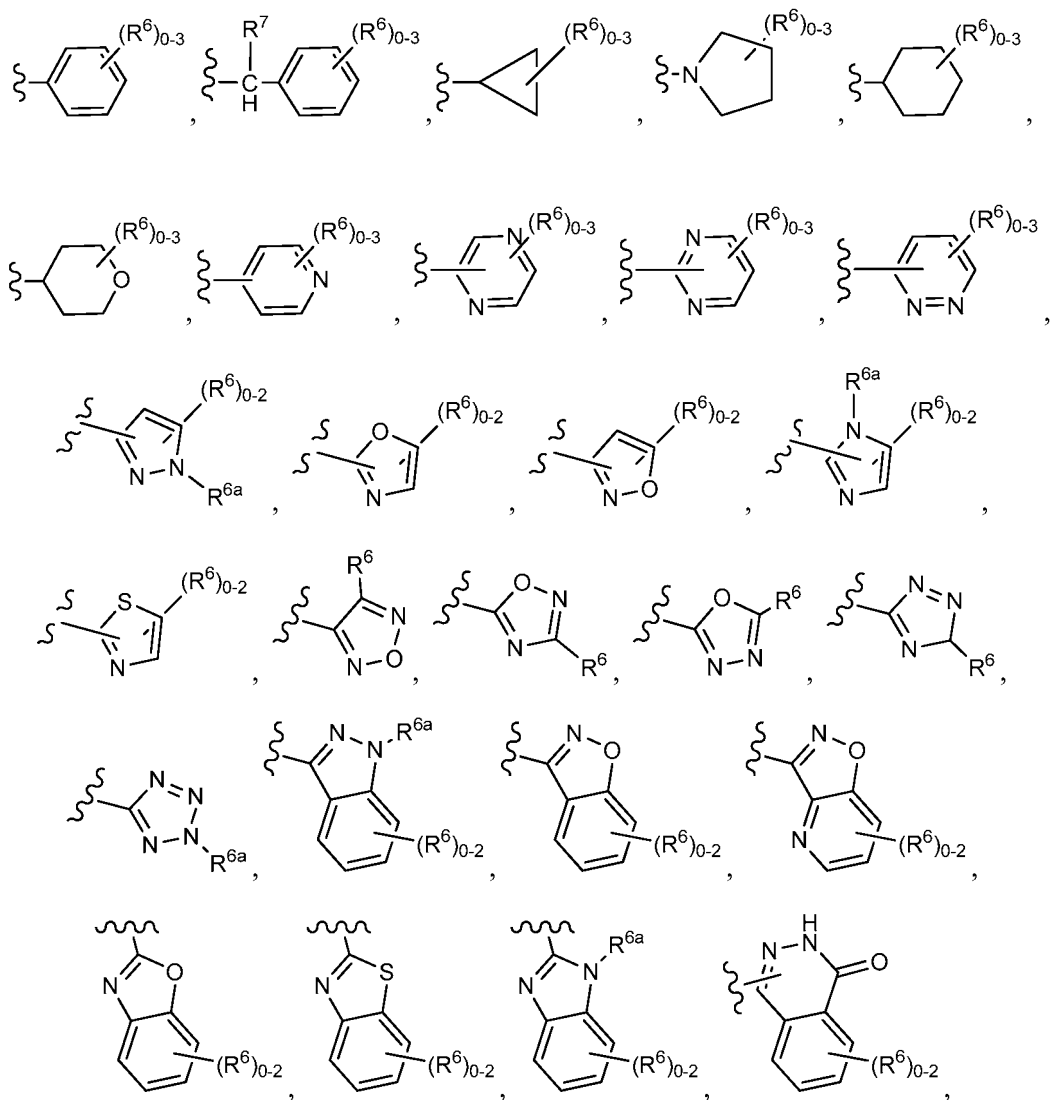
20

R^1 se selecciona independientemente entre: F, Cl, OH y Oalquilo C_{1-4} ;
 R^{1a} se selecciona independientemente entre: F, Cl y alquilo C_{1-2} ;
 R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} , fenilo sustituido con 0-3 R^e , heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre:

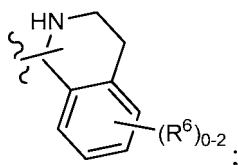
25



R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre: OH,



y



20

R⁶ se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, -OCH₃, -OCF₃, =O, CN, CH₃, CF₃, -C(=O)NH₂, -(CH₂)_n-arilo sustituido con 0-3 R^e, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆ sustituido con 0-3 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

25

R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH₃, arilo sustituido con 0-3 R^e, y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e;

R^a, en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C₁₋₆ sustituido con 0-5 R^e, -(CH₂)_n-carbociclilo C₃₋₁₀ sustituido con 0-5 R^e, y -(CH₂)_n-heterociclilo sustituido con 0-5 R^e;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, y CO₂H; y

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2 y 3.

7. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona independientemente entre: $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} , fenilo sustituido con 0-3 R^e , heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

R^3 se selecciona independientemente entre H y alquilo C_{1-5} ;

R^4 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ;

R^6 se selecciona independientemente entre: H, halógeno, $-(CH_2)_nOR^b$, $-(CH_2)_nNR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)R^b$, $-(CH_2)_nNR^aC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nOC(=O)NR^aR^a$, $-(CH_2)_nC(=O)OR^b$, $-(CH_2)_nS(O)_pNR^aR^a$, $-(CH_2)_nNR^aS(O)_pNR^aR^a$, alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e , fenilo sustituido con 0-3 R^e , y heterociclilo sustituido con 0-3 R^e ;

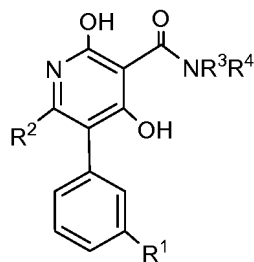
R^a , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -fenilo sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heteroarilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^b , en cada caso, se selecciona independientemente entre H, alquilo C_{1-6} sustituido con 0-5 R^e , $-(CH_2)_n$ -carbociclilo C_{3-10} sustituido con 0-5 R^e , y $-(CH_2)_n$ -heterociclilo sustituido con 0-5 R^e ;

R^e , en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C_{1-6} (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, $-(CH_2)_n$ -cicloalquilo C_{3-6} , $-(CH_2)_n$ -heterociclilo C_{4-6} , $-(CH_2)_n$ -arilo, $-(CH_2)_n$ -heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, y CO₂H; y

n se selecciona independientemente entre cero, 1, 2, 3 y 4.

8. El compuesto de acuerdo con la reivindicación 2 que tiene la Fórmula (IV):



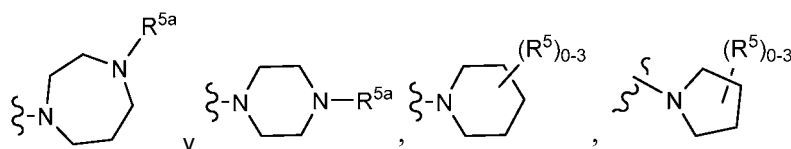
(IV)

o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en la que:

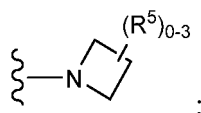
R^1 se selecciona independientemente entre: $-CH_2OH$, $-OCH_3$, $-OCF_3$, OCH_2Ph , $-C(=O)NR^aR^a$, $-NR^aR^a$, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂ y ciclopropilo;

R^2 se selecciona independientemente entre: alquilo C_{1-5} sustituido con 0-3 R^e ; alqueno C_{1-5} , fenilo sustituido con 0-3 R^e , heteroarilo de 6 miembros sustituido con 0-3 R^e , cicloalquilo C_{3-6} y $CH_2O(CH_2)_{1-3}CH_3$;

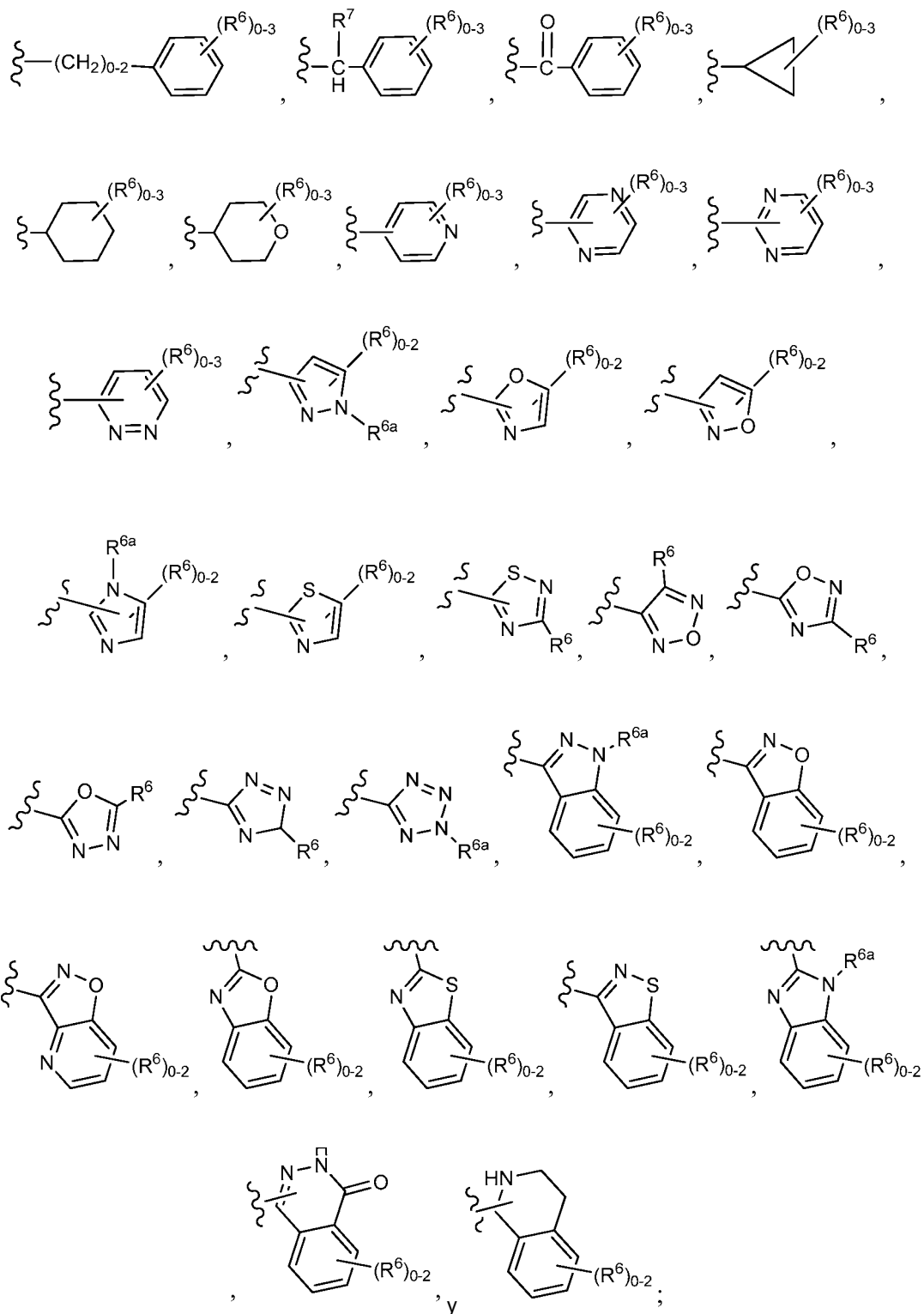
R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman un anillo heterocíclico seleccionado entre:



y

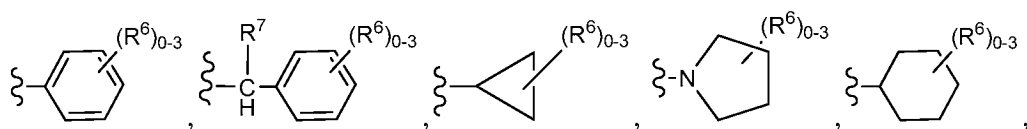


R^{5a} se selecciona independientemente en cada caso entre:



15

R⁵ se selecciona independientemente en cada caso entre: OH,





20

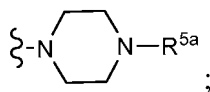
R^{6a} se selecciona independientemente entre: H, CH₃, arilo sustituido con 0-3 R^e, y heterocicilo sustituido con 0-3 R^e.

R^e, en cada caso, se selecciona independientemente entre alquilo C₁₋₆ (opcionalmente sustituido con F y Cl), OH, OCH₃, OCF₃, -(CH₂)_n-cicloalquilo C₃₋₆, -(CH₂)_n-heterociclilo C₄₋₆, -(CH₂)_n-arilo, -(CH₂)_n-heteroarilo, F, Cl, Br, CN, NO₂, =O, y CO₂H; y

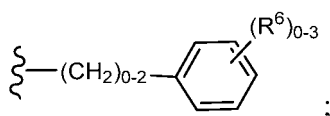
9. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R¹ se selecciona independientemente entre: -CH₂OH, -C(=O)NHCH(CH₃)₂, CH₃, CH₂CH₃, y CH(CH₃)₂;

R^2 se selecciona independientemente entre: $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



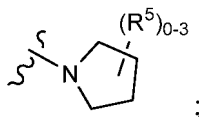
R^{5a} es



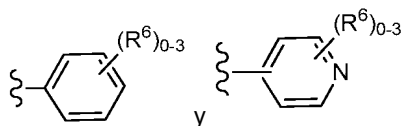
y R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

10. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 8, o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos, en donde:

R^1 se selecciona independientemente entre: $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{C}(=\text{O})\text{NHCH}(\text{CH}_3)_2$, CH_3 , CH_2CH_3 , y $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$;
 R^2 se selecciona independientemente entre: $\text{CH}_2(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$ y $\text{CH}_2\text{O}(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CH}_3$;
 R^3 y R^4 , junto con el átomo de nitrógeno al que están ambos unidos, forman



R^5 se selecciona independientemente en cada caso entre:



y R^6 se selecciona independientemente entre: H, F, Cl, Br, CH_3 , y CF_3 .

11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el compuesto se selecciona entre:

- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxibenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (1);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(4-fenilbutil)piridin-3-carboxamida (2);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-metil-1H-imidazol-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (3);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-hidroxi-4-(piridin-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (4);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-propil-1,2,4-oxadiazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (5);
- 6-butil-3-[4-(5-cloropiridin-2-il)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (6);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[4-(2-metoxietoxi)fenil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (7);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[2-(piridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (8);
- 6-butil-3-[3-[4-(2-cloro-4-metoxi-5-metilfenil)-5-metil-1,3-tiazol-2-il]pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (9);
- N-(4-[4-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-3-carbonil]piperazin-1-il]fenil)carbamato de metilo (10);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[3-(trifluorometil)piridin-2-il]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (11);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (12);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[4-(trifluorometil)pirimidin-2-il]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (13);
- 3-(4-bencilpiperidin-1-carbonil)-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (14);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-[2-(piridin-2-il)etil]piridin-3-carboxamida (15);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(difenilmetil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (16);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metil-1H-imidazol-5-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (17);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(4-metoxifenil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (18);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(2-metoxifenil)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (19);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[3-(furan-2-il)-1H-pirazol-5-il]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (20);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridazin-3-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (21);
- 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-4-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (22);

- 6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (23);
 4-[1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-carbonil]piperidin-4-il}benzamida (24);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (25);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (26);
 5 6-butil-N-[2-(4-clorofenil)etil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metilpiridin-3-carboxamida (27);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (28);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (29);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperazin-1-carbonil)piridin-2,4-diol (30);
 6-butil-3-[4-[(4-clorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (31);
 10 3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (32);
 N-bencil-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida (33);
 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)azetidina-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (34);
 6-butil-3-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (35);
 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (37);
 15 6-butil-3-[3-(3-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (38);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (39);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(4-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (40);
 3-(4-benzoil)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (41);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fluorobenzoil)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (42);
 20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(4-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (43);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (44);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (45);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-idroxi-4-fenilpiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol (46);
 6-butil-3-[4-(4-clorofenil)-4-idroxi]piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (47);
 25 3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (48);
 3-[4-(1,2-benzotiazol-3-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (49);
 1'-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-carbonil]-1,2-dihidroespiro[3,1-benzoxazin-4,4'-piperidina]-2-ona (50);
 3-[4-(1,3-benzoxazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (51);
 30 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (52);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(1-fenil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-il)-1,4-diazepano-1-carbonil]piridin-2,4-diol (53);
 3-[4-(1,3-benzotiazol-2-il)piperazin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (54);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(¹H-imidazol-4-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (55);
 35 6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (56);
 6-butil-3-[4-(2-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (57);
 6-butil-3-[4-(3-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (58);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(piridin-2-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (59);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(3-fenil-1,2,4-tiadiazol-5-il)piperazin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (60);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(pirrolidin-1-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (61);
 40 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenilpiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol (62);
 6-butil-3-(4-ciclohexil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (63);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[(3H-espiro[2-benzofuran-1,4'-piperidina]-1'-il]carbonil]piridin-2,4-diol (64);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(6-fluoro-1,2-benzoxazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (65);
 1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-carbonil]-2',3'-dihidro-1'H-espiro[piperidin-4,4'-quinolina]-2'-ona (66);
 45 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-(5-fenil-1H-pirazol-3-il)piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (67);
 6-butil-3-[4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (68);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[4-[3-(piridin-3-il)-1,2,4-oxadiazol-5-il]piperidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (69);
 6-(Etoximetil)-5-(4-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (70);
 50 6-butil-5-(3-fluoro-2,6-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (71);
 6-butil-3-[3-(2-clorofenil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (72);
 (6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-il)(3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)metanona (74);
 6-butil-3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (75);
 3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (76);
 55 3-[3-(5-cloropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (77);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (78);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (79);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(5-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (80);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-[3-(3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (81);
 60 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (82);
 6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (83);
 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (84);
 3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (85);
 (5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-il)(3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-il)metanona (86);
 65 (3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-il)(5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(4-fluorofenil)-2,4-dihidroxi]piridin-3-il)metanona (87);

- 5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-6-(2-metoxietil)piridin-2,4-diol (88);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{4-[(2-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (89);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (90);
 6-(etoximetil)-3-{4-[(3-fluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2-metoxifenil)piridin-2,4-diol (91);
 5 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-(4-fenoxipiperidin-1-carbonil)piridin-2,4-diol (92);
 6-butil-3-{4-[(2,4-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (93);
 6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (94);
 N-(2-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-il]-N-metilformamido}etil)benzamida (95);
 6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3S)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (96);
 10 6-butil-5-(2,5-dimetoxifenil)-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (97);
 N-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]azetidid-3-il}benzamida (98);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metil-N-(2-fenoxietil)piridin-3-carboxamida (99);
 6-butil-3-{4-[(5-cloropiridin-2-il)oxil]piperidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (100);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-(piridin-2-ilmetil)piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (101);
 15 6-butil-N-{2-[(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)amino]etil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxi-N-metilpiridin-3-carboxamida (102);
 6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (103);
 3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (104);
 6-butil-3-{4-(5-cloropiridin-2-carbonil)piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (105);
 20 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(2-metilfenil)metil]piperidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (106);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-trifluorometil)fenil]metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (107);
 6-butil-3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (108);
 6-butil-3-{4-(ciclohexilmetil)piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (109);
 6-butil-3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,5-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (110);
 25 6-butil-3-{4-(ciclopropilmetil)piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (111);
 6-butil-3-{4-[(2,3-diclorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (112);
 3-{4-[(2-bromo-5-fluorofenil)metil]piperidin-1-carbonil}-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (113);
 3-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (114);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{3-[(3-fluoropiridin-2-il)oxil]azetidid-1-carbonil}piridin-2,4-diol (115);
 30 6-butil-3-{3-[(2,3-difluorofenil)metoxil]azetidid-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (116);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-N-[2-(2-fluorofenil)etil]-2,4-dihidroxi-N-propilpiridin-3-carboxamida (117);
 N-{1-[6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-2,4-dihidroxipiridin-3-carbonil]azetidid-3-il}-2,3-difluorobenceno-1-sulfonamida (118);
 6-butil-3-{4-(2,3-difluorobenzoil)piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (119);
 35 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(3-fluoropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (120);
 6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{4-[(2-fluoro-3-metilfenil)metil]piperazin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (121);
 6-butil-3-{4-[(2,5-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (122);
 6-butil-3-{4-[(6-cloropiridin-2-il)metil]piperazin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (123);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (124);
 40 6-ciclopentil-5-(2,6-dimetoxifenil)-3-{3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (125);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (126);
 5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-3-{3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}piridin-2,4-diol (127);
 3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2,4-diol (128);
 3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(3-metoxifenil)-6-(2-metil-1,3-tiazol-4-il)piridin-2,4-diol (129);
 45 6-butil-3-{3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (130);
 3-{3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (131);
 3-{3-(2,4-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (132);
 50 3-{3-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (133);
 3-{3-(2,6-difluorofenil)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (134);
 6-butil-3-{3-(5-cloro-3-fluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-1,2-dihidropiridin-2-ona (135);
 3-[(3S)-3-(benciloil)pirrolidin-1-carbonil]-6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (136);
 3-[(3S)-3-(benciloil)pirrolidin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)-6-(etoximetil)piridin-2,4-diol (137);
 6-butil-5-(3-etilfenil)-4-hidroxi-3-{5-[(2-metil-1,3-tiazol-4-il)metil]-1,3,4-oxadiazol-2-il}-1,2-dihidropiridin-2-ona (138);
 60 2-{3-(2-butil-5-{4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil}-4,6-dihidroxipiridin-3-il)fenil}acetoniitrilo (139);
 6-butil-3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (140);
 6-butil-3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (141);
 6-butil-3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol (142);
 6-butil-3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-(3-metoxifenil)piridin-2,4-diol (143);
 65 6-butil-3-{3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil}-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol (144);
 3-{2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxipiridin-3-il}-N-(propan-2-il)benzamida (145);

- 3-{2-butil-5-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-4,6-dihidroxipiridin-3-il}-N-(propan-2-il)benzamida (146);
6-butil-3-[3-(3,5-difluoropiridin-2-il)pirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(hidroximetil)fenil]piridin-2,4-diol (147);
6-butil-3-[(3R)-3-fenilpirrolidin-1-carbonil]-5-[3-(propan-2-il)fenil]piridin-2,4-diol (148);
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(3-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (149);
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (150);
5-(2,6-dimetoxifenil)-6-[(etilamino)metil]-3-[3-(2-fluorofenil)pirrolidin-1-carbonil]piridin-2,4-diol (151);
(S)-(2-(6-butil-5-(2,6-dimetoxifenil)-4-hidroxi-2-oxo-1,2-dihidropiridin-3-carboxamido)-3-ciclohexilpropanoil)glicinato de metilo (152);
6-butil-3-[4-(2,3-diclorobenzoil)piperazin-1-carbonil]-5-(2,6-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (153); y
6-butil-3-[4-[(2,3-difluorofenil)metil]piperazin-1-carbonil]-5-(2,3-dimetoxifenil)piridin-2,4-diol (154)
o un estereoisómero, un enantiómero, un diastereoisómero, un tautómero, o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.
12. Una composición farmacéutica, que comprende un vehículo farmacéuticamente aceptable y un compuesto de
una cualquiera de las reivindicaciones 1-11 o un estereoisómero, un tautómero o una sal farmacéuticamente
aceptable de los mismos.
13. Los compuestos de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 o la composición de acuerdo con
la reivindicación 12 para su uso en terapia.
14. Una composición de acuerdo con la reivindicación 12 para su uso en el tratamiento de enfermedades
cardiovasculares en un paciente que lo necesite.
15. La composición para el uso de acuerdo con la reivindicación 14, en donde dichas enfermedades
cardiovasculares son cardiopatía coronaria, ictus, insuficiencia cardíaca, insuficiencia cardíaca sistólica, insuficiencia
cardíaca diastólica, insuficiencia cardíaca diabética, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada,
cardiomiopatía, infarto de miocardio, disfunción ventricular izquierda, disfunción ventricular izquierda después de un
infarto de miocardio, hipertrofia cardíaca, remodelado de miocardio, remodelado de miocardio después de un infarto
o después de cirugía cardíaca y cardiopatías valvulares.