



INPI
INSTITUTO
NACIONAL DA PROPRIEDADE
INDUSTRIAL
Assinado
Digitalmente

REPÚBLICA FEDERATIVA DO BRASIL
MINISTÉRIO DA INDÚSTRIA, COMÉRCIO EXTERIOR E SERVIÇOS
INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL

CARTA PATENTE Nº PI 0512193-0

O INSTITUTO NACIONAL DA PROPRIEDADE INDUSTRIAL concede a presente PATENTE DE INVENÇÃO, que outorga ao seu titular a propriedade da invenção caracterizada neste título, em todo o território nacional, garantindo os direitos dela decorrentes, previstos na legislação em vigor.

(21) Número do Depósito: PI 0512193-0

(22) Data do Depósito: 16/06/2005

(43) Data da Publicação do Pedido: 26/01/2006

(51) Classificação Internacional: A61K 31/40; A61K 31/42; A61K 31/44; C07D 401/02; C07D 401/04; C07D 401/12.

(30) Prioridade Unionista: US 60/581197 de 17/06/2004.

(54) Título: COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO OU SAL

(73) Titular: CYTOKINETICS, INC.. Endereço: 280 East Grand Avenue, South San Francisco, California 94080, ESTADOS UNIDOS DA AMÉRICA(US)

(72) Inventor: BRADLEY P. MORGAN; ALEX MUCI; PU-PING LU; ERICA KRAYNACK; TODD TOCHIMOTO; DAVID MORGANS.

Prazo de Validade: 10 (dez) anos contados a partir de 21/11/2018, observadas as condições legais

Expedida em: 21/11/2018

Assinado digitalmente por:

Alexandre Gomes Ciano

Diretor Substituto de Patentes, Programas de Computador e Topografias de Circuitos Integrados

“COMPOSTO OU SAL FARMACEUTICAMENTE ACEITÁVEL, COMPOSIÇÃO FARMACÊUTICA, E, USO DO COMPOSTO OU SAL”

[0001] A presente invenção refere-se a derivados de uréia substituídos, particularmente a entidades químicas que seletivamente modulam o sarcômero cardíaco, e especificamente a entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos de tratamento de doença cardíaca.

[0002] O "sarcômero" é uma estrutura celular elegantemente organizada encontrada no esqueleto e no músculo do cardíaco composto de interdigitação de filamentos finos e espessos; ele compreende aproximadamente 60% do volume de células cardíacas. Os filamentos espessos são compostos de "miosina", a proteína responsável pela transdução de energia química (hidrólise de ATP) em força e movimento direcionado. A miosina e seus primos com funcionalidade relacionada são chamados proteínas de motor. Os filamentos finos são compostos de um complexo de proteínas. Uma destas proteínas, "actina" (um polímero filamentoso) é o substrato sobre o qual a miosina empurra durante a geração de força. Ligado à actina está um conjunto de proteínas reguladoras, "o "complexo de troponina" e "tropomiosina", que tornam a interação de actina-miosina dependente das mudanças nos níveis de Ca^{2+} intracelular. Com cada batida do coração, os níveis de Ca^{2+} aumentam e diminuem, iniciando a contração do músculo cardíaco e então o relaxamento do músculo cardíaco. Cada um dos componentes do sarcômero contribui para sua resposta contrátil.

[0003] A miosina é a mais extensivamente estudada dentre todas as proteínas motores. Das treze classes distintas de miosina em células humanas, a classe de miosina II é responsável pela contração dos músculos do esqueleto, cardíaco e liso. Esta classe de miosina é significativamente diferente na composição de aminoácido e na estrutura global da miosina nas outras doze classes. A miosina II consiste de dois domínios de cabeça globular ligados por uma cauda enrolada-enrolada alfa-helicoidal que se junta com outras miosinas II para formar o núcleo do filamento espesso do sarcômero. As cabeças globulares têm um domínio catalítico onde a ligação de actina e as funções de ATP de miosina ocorrem. Uma vez ligada a um

filamento de actina, a liberação de fosfato (cf. ATP em ADP) leva a uma mudança na conformação estrutural do domínio catalítico que por sua vez altera a orientação do domínio de braço de alavanca de ligação de cadeia leve que se estende da cabeça globular; este movimento é chamado de curso de energia. Esta mudança na orientação da cabeça da miosina na relação com actina faz com que o filamento espesso seja uma parte para se mover com relação ao filamento de actina fino ao qual ela está ligada. A não ligação da cabeça globular do filamento de actina (também modulada por Ca^{2+}) acoplado com retorno do domínio catalítico e da cadeia leve até sua conformação/orientação inicial completa o ciclo de contração e relaxamento.

[0004] O músculo do coração de um mamífero consiste de duas formas de miosina cardíaca, alfa e beta, e elas são bem caracterizadas. A forma beta é a forma predominante (> 90 por cento) no músculo do coração de um humano adulto. Ambas têm sido observadas para serem reguladas nas condições de insuficiência cardíaca humana nos níveis transcricional e translacional, com a forma alfa sendo regulada para baixo na insuficiência cardíaca.

[0005] As sequências de todas as miosinas de músculo do esqueleto, cardíaco e liso humano têm sido determinadas. Embora as miosinas alfa e beta cardíacas sejam muito similares (93% de identidade), elas são consideravelmente diferentes do músculo liso humano (42% de identidade) e mais proximamente relacionadas com as miosinas do esqueleto (80% de identidade). Convenientemente, as miosinas de músculo cardíaco são inacreditavelmente conservadas através da espécie dos mamíferos. Por exemplo, ambas as miosinas cardíacas alfa e beta são > 96% conservadas entre humanos e ratos, e a sequência de 250 resíduos disponíveis de miosina beta cardíaca de porco é 100% conservada com a sequência de miosina beta cardíaca humana correspondente. Tal conservação de sequência contribui para a previsibilidade do estudo de terapêuticos à base de miosina em modelos de insuficiência cardíaca baseados em animais.

[0006] Os componentes do sarcômero cardíaco apresentam alvos para o tratamento de insuficiência cardíaca, por exemplo, pelo aumento da capacidade de

contração ou facilitação de relaxamento completo para modular a função sistólica e diastólica, respectivamente.

[0007] A insuficiência cardíaca congestiva ("CHF") não é uma doença específica, mas, ao invés, uma constelação de sinais e sintomas, todos estes são causados por uma incapacidade do coração de responder adequadamente ao esforço por aumento da saída cardíaca. A patofisiologia dominante associada com CHF é disfunção sistólica, um impedimento da contração cardíaca (com uma consequente redução na quantidade de sangue ejetado com cada batida do coração). A disfunção sistólica com dilação compensatória das cavidades ventriculares resulta na forma mais comum de insuficiência cardíaca, "cardiomiopatia dilatada", que é frequentemente considerada como sendo um no mesmo que CHF. O contraponto à disfunção sistólica é a disfunção diastólica, um impedimento da capacidade de encher os ventrículos com sangue, o que pode também resultar em insuficiência cardíaca com função do ventrículo esquerdo preservada. A insuficiência cardíaca congestiva é finalmente associada com uma função imprópria do próprio miócito cardíaco, envolvendo uma diminuição na sua capacidade de contrair e relaxar.

[0008] Muitas das condições subjacentes podem gerar disfunção sistólica e/ou diastólica, tais como aterosclerose, hipertensão, infecção viral, disfunção valvular, e distúrbios genéticos. Os pacientes com estas condições tipicamente apresentam os mesmos sintomas clássicos: dificuldade de respiração, edema e fadiga excessiva. E aproximadamente metade dos pacientes com cardiomiopatia dilatada, a causa de sua disfunção cardíaca é doença cardíaca isquêmica devido à aterosclerose coronária. Estes pacientes tiveram ou um infarto do miocárdio único ou vários infartos do miocárdio; aqui, a consequente cicatrização e remodelagem resulta no desenvolvimento de um coração dilatado e hipocontrátil. Às vezes, o agente causador não pode ser identificado, então a doença é referida como "cardiomiopatia dilatada idiopática". Independentemente da origem isquêmica ou de outra origem, os pacientes com cardiomiopatia dilatada compartilham um prognóstico abismal, morbidez em excesso e alta mortalidade.

[0009] A prevalência de CHF tem crescido em proporções epidêmicas conforme

a população envelhece e os cardiologistas têm tido mais sucesso na redução da mortalidade por doença cardíaca isquêmica, o prelúdio mais comum para CHF. Aproximadamente 4,6 milhões de pessoas nos Estados Unidos têm sido diagnosticados com CHF; a incidência de tal diagnóstico está se aproximando de 10 por 1000 após 65 anos de idade. A hospitalização para CHF é usualmente o resultado de terapia de paciente inadequada. As descargas hospitalares para CHF aumentaram de 377.000 (em 1979) a 970.000 (em 2002) tornando CHF o diagnóstico de descarga mais comum em pessoas acima de 65 anos. A mortalidade de cinco anos por CHF se aproxima de 50%. Então, embora terapias para doenças cardíacas tenham melhorado muito e expectativas de vida tenham se estendido durante os últimos anos, novas e melhores terapias continuam a ser buscadas, particularmente para CHF.

[0010] Insuficiência cardíaca congestiva "aguda" (também conhecida como insuficiência cardíaca "descompensada" aguda) envolve uma queda rápida na função cardíaca, resultante de uma variedade de causas. Por exemplo, em um paciente que já tenha insuficiência cardíaca congestiva, um novo infarto do miocárdio, descontinuação de medicamentos, e imprudências dietéticas podem levar à acumulação de fluido de edema e insuficiência metabólica ainda no estado de descanso. Um agente terapêutico que aumenta a função cardíaca durante tal episódio agudo pode ajudar no alívio desta insuficiência metabólica e na aceleração da remoção de edema, facilitando o retorno para o estado de insuficiência cardíaca congestiva "compensado" mais estável. Os pacientes com insuficiência cardíaca congestiva muito avançada, particularmente aqueles no estágio final da doença também podem se beneficiar de um agente terapêutico que aumenta a função cardíaca, por exemplo, para estabilização enquanto aguarda um transplante de coração. Outros benefícios potenciais podem ser providos a pacientes provenientes uma bomba de desvio, por exemplo, pela administração de um agente que ajuda o coração parado ou vagaroso na retomada da função normal. Os pacientes que têm disfunção diastólica (relaxamento insuficiente do músculo do coração) podem ser beneficiar de um agente terapêutico que modula o relaxamento.

[0011] Os inotropos são drogas que aumentam a capacidade de contração do coração. Como um grupo, os inotropos de hoje têm falhado em atender o padrão de ouro para terapia de insuficiência cardíaca, i.e., para prolongar a sobrevivência do paciente. Em adição, os agentes de hoje são pobremente seletivos para tecido cardíaco, em parte levando a efeitos adversos reconhecidos que limitam seu uso. A despeito deste fato, os inotropos intravenosos continuam a ser amplamente usados na insuficiência cardíaca aguda (e.g., para permitir a re-instituição de medicamentos orais ou para ligar pacientes em transplante de coração), enquanto que na insuficiência cardíaca crônica, digoxina oralmente dada é usada como um inotropo para aliviar os sintomas do paciente, melhorar a qualidade de vida, e reduzir as admissões hospitalares.

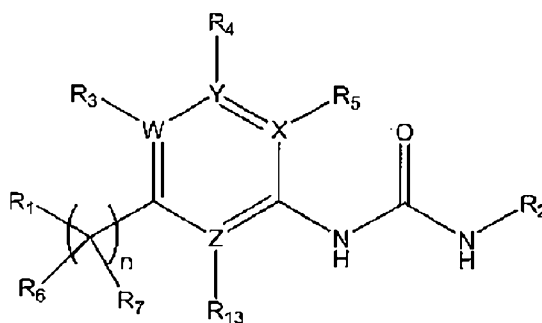
[0012] As terapias inotrópicas de hoje melhoram a contração aumentando o cálcio transiente através da via de adenilil ciclase, ou retardando a degradação de cAMP através da inibição de fosfodiesterase (PDE), que pode ser prejudicial aos pacientes com insuficiência cardíaca.

[0013] Dadas as limitações dos agentes de hoje, novas abordagens são necessárias para melhorar a função cardíaca na insuficiência cardíaca cognitiva. O agente intravenoso de curto prazo mais recentemente aprovado, milrinona, é tem mais que quinze anos. A única droga oral disponível, digoxina, tem mais de 200 anos. Permanece ainda uma grande necessidade por agentes que explorem novos mecanismos de ação e possam ter melhores resultados em termos de alívio de sintomas, segurança, e mortalidade de pacientes, a longo e a curto prazo. Novos agentes com um índice terapêutico melhorado sobre agentes de hoje vão fornece um meio para alcançar estes resultados clínicos.

[0014] A seletividade de agentes direcionados no sarcômero cardíaco (por exemplo, pelo tratamento de beta miosina cardíaca) tem sido identificada como um meio importante para alcançar este índice terapêutico melhorado. A presente invenção fornece tais agentes (particularmente, agentes de ativação de sarcômero) e métodos para sua identificação e uso.

[0015] Provido é pelo menos uma entidade química escolhida dentre os

compostos da Fórmula I



Fórmula I

e sais, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, e misturas destes, em que

W, X, Y, e Z são, independentemente, -C= ou N=, contanto que não mais que dois dentre W, X, Y, e Z sejam N=;

n é um, dois, ou três;

R₁ é amino opcionalmente substituído ou heterocicloalquil opcionalmente substituído;

R₂ é aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído; cicloalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, opcionalmente substituído

heteroaralquil ou opcionalmente substituído heterocicloalquil,

R₃ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando W for -C=, e R₃ está ausente quando W for -N=;

R₄ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando Y for -C=, e R₄ está ausente quando Y for N=; e

R₅ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando X for -C=, e R₅ está ausente quando X for N=;

R₁₃ é hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído

quando Z é- C=, e R₁₃ está ausente quando Z é N=; e;

R₆ e R₇ são, independentemente, hidrogênio, aminocarbonil, alcóxicarbonil, alquil opcionalmente substituído ou alcoxi opcionalmente substituído, ou R₆ e R₇, tomados juntos com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros, opcionalmente substituído, que opcionalmente incorpora um ou dois heteroátomos adicionais, selecionados dentre N, O, e S no anel.

[0016] Também provida é uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, carreador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

[0017] Também provida é a composição farmacêutica acondicionada, compreendendo uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, carreador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui, e instruções para uso da composição para tratar um paciente que sofre de uma doença cardíaca.

[0018] Também provido é um método de tratamento de doença cardíaca em um mamífero o qual método compreende a administração a um mamífero em sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou de uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, carreador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

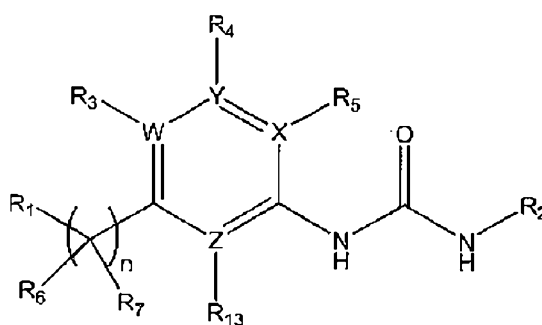
[0019] Também provido é um método para modular o sarcômero cardíaco em um mamífero o qual método compreende a administração a um mamífero em sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou de uma composição farmacêutica compreendendo um excipiente, carreador ou adjuvante farmacêuticamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

[0020] Também provido é um método para potencialização de miosina cardíaca em um mamífero, o qual método compreende a administração a um mamífero em sua necessidade de uma quantidade terapeuticamente eficaz de pelo menos uma entidade química descrita aqui ou de uma composição farmacêutica compreendendo

um excipiente, carreador ou adjuvante farmacologicamente aceitável e pelo menos uma entidade química descrita aqui.

[0021] Também provido é o uso, na fabricação de um medicamento para tratar doença cardíaca, de pelo menos uma entidade química descrita aqui.

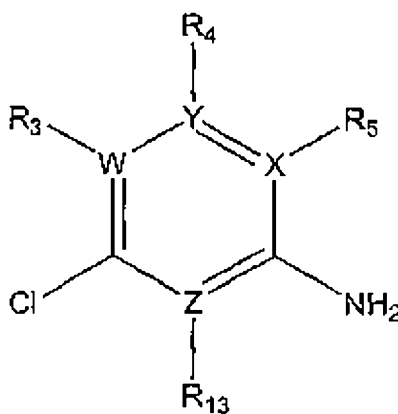
[0022] Também provido é um método para a preparação de um composto da Fórmula I.



Fórmula I

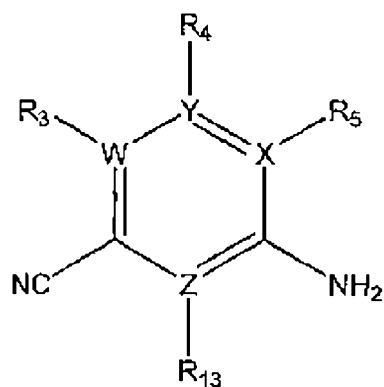
em que R₁, R₂, R₃, R₄, R₅, e R₁₃ são como descritos acima, compreendendo as etapas de:

converter um composto da Fórmula 400



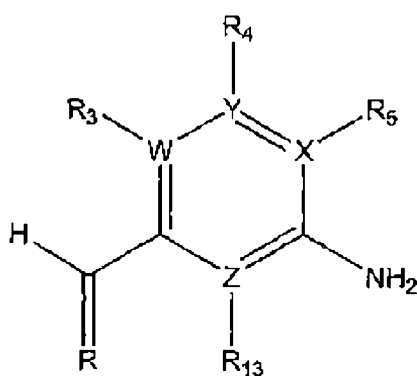
400

em um composto da Fórmula 401;



401

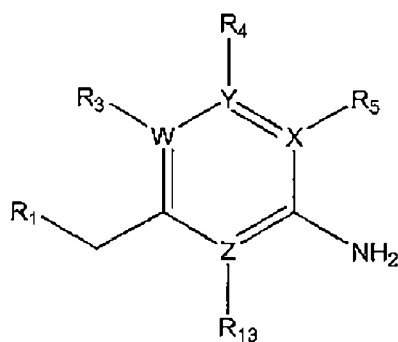
hidrolisar o composto da Fórmula 401 em um composto da Fórmula 402



402

em que R é escolhido dentre O e NH;

contatar um composto da Fórmula 402 com um composto da Fórmula R₁-H, em que R₁ é amino opcionalmente substituído ou heterocicloalquil opcionalmente substituído para formar um composto da Fórmula 403; e



403

contatar um composto da Fórmula 403 com um composto da fórmula R₂-

NCO para produzir um composto da Fórmula I.

[0023] Outros aspectos e formas de realização vão ser aparentes para aqueles versados na técnica a partir da seguinte descrição detalhada.

[0024] Como usadas no presente relatório, as seguintes palavras e frases são geralmente pretendidas para terem os significados mostrados abaixo, exceto se a extensão em que o contexto no qual elas forem usadas indicar de outra forma. As seguintes abreviações e termos têm os significados indicados abaixo:

Ac = acetil

Boc = t-butiloxi carbonil

c- = ciclo

CBZ = carbobenzoxi = benziloxycarbonil

DCM = diclorometano = cloreto de metileno = CH_2Cl_2

DIBAL-H = Diisobutilalumínio hidreto

DIEA ou DIPEA = N,N-diisopropiletilamina

DMF = N,N-dimetilformamida

DMSO = dimetil sulfóxido

eq = equivalente

Et = etil

EtOAc = acetato de etil

EtOH = etanol

g = grama

GC = cromatografia gasosa

h = hora

Me = metil

min = minuto

ml = mililitro

mmol = milimol

Ph = fenil

PyBrop = bromo-tris-pirrolidinofosfônio hexafluorofosfato

RT = temperatura ambiente

s- = secundário

t- = terciário

TFA = ácido trifluoroacético

THF = tetraidrofurano

TLC = cromatografia de camada fina

Volume = ml/g de material baseado no reagente limitante, a não ser que de outra forma especificado

[0025] Como usado no presente relatório, as seguintes palavras e frases são geralmente pretendidas para terem os significados mostrados abaixo, exceto se a extensão em que o contexto no qual elas forem usadas indicar de outra forma.

[0026] Como usado aqui, quando qualquer variável ocorrer mais que uma vez em uma fórmula química, sua definição em cada ocorrência é independente de sua definição em cada outra ocorrência.

[0027] Um traço ("-") que não está entre duas letras ou símbolos é usado para indicar um ponto de ligação para um substituinte. Por exemplo, -CONH₂ é ligado através do átomo de carbono.

[0028] Por "opcional" ou "opcionalmente" entende-se que o evento ou circunstância subsequentemente descrito pode ocorrer ou não, e que a descrição inclui exemplos onde o evento ou circunstância ocorre e exemplos em que não ocorre. Por exemplo, "alquil opcionalmente substituído" engloba "alquil" e "alquil substituído", como definido abaixo. Será entendido por aqueles versados na técnica, com relação a qualquer grupo contendo um ou mais substituintes, que tais grupos não são pretendidos para introduzir qualquer substituição ou padrões de substituição que são estericamente não práticos, sinteticamente não viáveis e/ou inerentemente instáveis.

[0029] "Alquil" engloba uma cadeia reta ou uma cadeia ramificada tendo o número de átomos de carbono indicado. Os grupos alquil geralmente são aqueles de C₂₀ ou menos, tais como C₁₃ ou abaixo, por exemplo, C₆ ou menos. Por exemplo, C₁-C₆ alquil engloba alquila de cadeia reta ou ramificada com de 1 a 6 átomos de carbono. Os exemplos dos grupos alquil incluem metil, etil, propil, isopropil, n-butil,

sec-butil, terc-butil, pentil, 2-pentil, isopentil, neopentil, hexil, 2-hexil, 3-hexil, 3-metilpentil, e semelhantes. Alquileno é outro subconjunto de alquil, com referência aos mesmos resíduos como alquil, mas tendo dois pontos de ligação. Por exemplo, C₀ alquileno indica uma ligação covalente e C₁ alquileno é um grupo metileno. Quando um resíduo de alquil tendo um número específico de átomos de carbono for chamado, todos os isômeros geométricos tendo aquele número de carbonos são pretendidos para serem englobados; assim, por exemplo, "butil" significa incluir n-butil, sec-butil, isobutil e t-butil; "propil" inclui n-propil e isopropil. "Alquil inferior" refere-se ao grupo alquil tendo de um a quatro carbonos.

[0030] "Cicloalquil" indica um anel de hidrocarboneto saturado ou anel bicíclico fundido, tendo o número especificado de átomos de carbono, usualmente de 3 a 12 átomos de carbono, mais usualmente de 3 a 10, ou de 3 a 7. Exemplos de grupos cicloalquil incluem ciclopropil, ciclobutil, ciclopentil, e cicloexil, bem como grupos com anel saturado em ponte ou em gaiola, tais como norbornano. Exemplos de anéis bicíclicos fundidos incluem octaidro-1H-indeno, octaidropentaleno, 1,2,3,3a,4,5-hexahidropentaleno, 1,2,4,5,6,7,7a-heptahidro-2H-indeno, 4,5,6,7-tetraidro-2H-indeno e semelhantes.

[0031] Por "alcoxi" entende-se um grupo alquil ligado através de uma ponte de oxigênio, tal como, por exemplo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, n-butoxi, sec-butoxi, terc-butoxi, pentoxi, 2-pentiloxi, isopentoxi, neopentoxi, hexoxi, 2-hexoxi, 3-hexoxi, 3-metilpentoxi, e semelhantes. O grupo alquil de um grupo alcoxi geralmente é de C₂₀ ou menor, tal como C₁₃ ou menor, por exemplo, C₆ ou menor. "Alcoxi inferior" refere-se aos grupos alcoxi tendo de um a quatro carbonos.

[0032] Por "cicloalcoxi" entende-se um grupo cicloalquil ligado através de uma ponte de oxigênio tal como, por exemplo, ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentoxi, cicloexoxi, cicloeptoxi, e semelhantes. O grupo cicloalquil de um grupo cicloalcoxi geralmente é de C₂₀ ou menor, tal como C₁₃ ou menor, por exemplo, C₆ ou menor.

[0033] "Acil" refere-se aos grupos (alquil)-C(O)-; (cicloalquil)-C(O)-; (aril)-C(O)-; (heteroaril)-C(O)-; e (heterocicloalquil)-C(O)-, em que o grupo é ligado à estrutura originária através da funcionalidade carbonila, e em que alquil, cicloalquil, aril,

heteroaril, e heterocicloalquil são como descritos aqui. Os grupos acil têm o número de átomos de carbono indicado, com o carbono do grupo ceto sendo incluído nos átomos de carbono numerados. Por exemplo, um grupo acil C2 é um grupo acetil tendo a fórmula $\text{CH}_3(\text{C}=\text{O})-$.

[0034] Por "alcoxicarbonil" entende-se um grupo éster da fórmula (alcoxi)(C=O) ligado através do carbonil carbono em que o grupo alcoxi tem o número indicado de átomos de carbono. Assim, um grupo C₁-C₆ alcoxicarbonil é um grupo alcoxi tendo de 1 to 6 átomos de carbono ligado através de seu oxigênio a um ligante de carbonila.

[0035] Por "amino" entende-se o grupo -NH₂.

[0036] O termo "aminocarbonil" refere-se ao grupo -CONR^bR^c, quando:

R^b é escolhido dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido dentre hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído;

ou

R^b e R^c, tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído contendo nitrogênio com de 5 a 7 membros que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre O, N, e S no anel heterocicloalquil;

quando cada grupo substituído é independentemente substituído com um ou mais substituintes independentemente selecionados dentre C₁-C₄ alquil, aril, heteroaril, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquil, -OC₁-C₄ alquil, -OC₁-C₄ alquilfenil, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquil, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -NH(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenil), -NH(C₁-C₄ alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), -CO₂H, -C(O) OC₁-C₄ alquil, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -CONH(C₁-C₄ alquil), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquil), -NHC(O)(fenil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil) C(0)(fenil), -C(O) C₁-C₄ alquil, -C(O) C₁-C₄ fenil, -C(O) C₁-C₄ haloalquil, -OC(O) C₁-C₄ alquil, -SO₂-(C₁-C₄ alquil), -SO₂-(fenil), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -

SO₂NH(fenil), -NHSO₂-(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂(fenil), e -NHSO₂(C₁-C₄ haloalquil) .

[0037] "Aril" engloba: anéis aromáticos carbocíclicos de 5 e 6 membros, por exemplo, benzeno; sistemas de anel bicíclico, em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, naftaleno, indano, e tetralin; e sistemas de anel tricíclico, em que pelo menos um anel é carbocíclico e aromático, por exemplo, fluoreno.

[0038] Por exemplo, aril inclui anéis aromáticos carbocíclicos de 5 e 6 membros fundidos a um anel de heterocicloalquil com de 5 a 7 membros contendo 1 ou mais heteroátomos escolhido dentre N, O, e S. Para tais sistemas bicíclicos fundidos em que somente um dos anéis é um anel aromático carbocíclico, o ponto de ligação pode estar no anel aromático carbocíclico ou no anel heterocicloalquil. Os radicais bivalentes formados a partir de derivados de benzeno substituídos e tendo as valências livres nos átomos do anel são chamados de radicais de fenileno substituídos. Os radicais bivalentes derivados de radicais de hidrocarboneto policíclicos univalentes, cujos nomes terminam em "il" pela remoção de um átomo de hidrogênio do átomo de carbono com a valência livre são chamados pela adição de "indeno" ao nome do radical univalente correspondente, e.g., um grupo naftil com dois pontos de ligação é chamado naftilideno. Aril, contudo, não engloba ou sobrepõe de forma nenhuma com heteroaril, separadamente definido acima. Então, se um ou mais anéis aromáticos carbocíclicos forem fundidos com um anel aromático de heterocicloalquil, o sistema de anel resultante é heteroaril, não aril, como definido aqui.

[0039] O termo "ariloxi" refere-se ao grupo -O-aril.

[0040] No termo "arilalquil" ou "aralquil", aril e alquil são como definidos aqui, e o ponto de ligação está no grupo alquil. Este termo engloba, mas não está limitado a, benzil, fenetil, fenilvinil, fenilalil e semelhantes.

[0041] O termo "halo" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo, e o termo "halogênio" inclui flúor, cloro, bromo, e iodo.

[0042] "Haloalquil" indica alquil como definido acima tendo o número especificado de átomos de carbono, substituídos com 1 ou mais átomos de

halogênio, geralmente até o número máximo permitido de átomos de halogênio. Exemplos de haloalquil incluem, mas não estão limitados a, trifluorometil, difluorometil, 2-fluoroetil, e penta-fluoroetil.

[0043] "Heteroaril" engloba: anéis monocíclicos aromáticos com de 5 a 7 membros contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em certas formas de realização, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos dentre N, O, e S, com os átomos restantes do anel sendo carbono; e anéis heterocicloalquil bicíclicos contendo um ou mais, por exemplo, de 1 a 4, ou em certas formas de realização, de 1 a 3, heteroátomos escolhidos dentre N, O e S, com os átomos restantes no anel sendo carbono e em que pelo menos um heteroátomo está presente em um anel aromático.

[0044] Por exemplo, heteroaril inclui um heterocicloalquil de 5 a 7 membros, anel aromático fundido a um anel de cicloalquil de 5 a 7 membros. Para tais sistemas de anel heteroaril bicíclicos fundidos em que somente um dos anéis contém um ou mais heteroátomos, o ponto de ligação pode estar no anel heteroaromático ou no anel cicloalquil. Quando o número total de átomos de S e O no grupo heteroaril exceder 1, aqueles heteroátomos não são adjacentes entre si. Em certas formas de realização, o número total de átomos de S e O no grupo heteroaril não é maior que 2. Em certas formas de realização, o número total de átomos de S e O no heterociclo aromático não é maior que 1. Também incluídos na definição de heteroaril estão derivados de óxido, por exemplo, N-óxidos de grupos aril contendo nitrogênio, tais como piridina-1-óxido, ou derivados de $>S(O)$ ou $>S(O)_2$ de grupos contendo enxofre. Exemplos de grupos heteroaril incluem, mas não estão limitados a, sistemas (numerados a partir da posição da ligação chamado prioridade 1), tais como 2-piridil, 3-piridil, 4-piridil, 2,3-pirazonil, 3,4pirazinil, 2,4-pirimidinil, 3,5-pirmidinil, 2,3-pirazolinil, 2,4-imidazolinil, isoxazolinil, oxazolinil, tiazolinil, tiadiazolinil, tetrazolil, tienil, benzotiofenil, furanil, benzofuranil, benzoimidazolinil, indolinil, piridizinil, triazolil, quinolinil, pirazolil, e 5,6,7,8-tetraidroisoquinolina. Os radicais bivalentes derivados de radicais heteroaril univalentes cujos nomes terminam em "-il" pela remoção de um átomo de hidrogênio do átomo com a valência livre são chamados

pela adição de "indeno" ao nome do radical univalente correspondente, e.g., um grupo piridil com dois pontos de ligação é um piridileno. Heteroaril não engloba ou se sobrepõe com aril, como definido acima.

[0045] No termo "heteroarilalquil" ou "heteroaralquil", heteroaril e alquil são como definidos aqui, e o ponto de ligação está no grupo alquil. Este termo engloba, mas não está limitado a, piridilmetil, tiofenilmetil, e (pirrolil) 1-etil.

[0046] Por "heterocicloalquil" entende-se um resíduo de cicloalquil em que de um a quatro de os átomos de carbono são substituídos por um heteroátomo, tal como oxigênio, nitrogênio ou enxofre. Grupos cicloalquil adequados incluem, por exemplo (conforme numerado a partir da posição de ligação chamada prioridade 1), 2-pirrolinil, 2,4-imidazolidinil, 2,3-pirazolidinil, 2-piperidil, 3-piperidil, 4-piperidil, e 2,5-piperzinil. Os grupos morfolinil são também contemplados, incluindo 2-morfolinil e 3-morfolinil (numerados com o oxigênio sendo chamado de prioridade 1).

[0047] Como usado aqui, "modulação" refere-se a uma alteração na atividade de miosina ou sarcômero como uma resposta direta ou indireta à presença de pelo menos uma entidade química descrita aqui, relativa à atividade da miosina ou sarcômero na ausência do composto. A alteração pode ser um aumento na atividade ou uma diminuição na atividade, e pode ser devida à interação direta do composto com miosina ou com o sarcômero. ou devida à interação do composto com um ou mais outros fatores que por sua vez afetam a atividade de miosina ou do sarcômero.

[0048] O termo "sulfanil" inclui os grupos: -S-(alquil opcionalmente substituído), -S-(aril opcionalmente substituído), -S-(heteroaril opcionalmente substituído), e -S-(heterocicloalquil opcionalmente substituído). Então, sulfanil inclui o grupo C₁-C₆ alquilsulfanil.

[0049] A terra "sulfanil" inclui o grupos: -S(O)-H, -S(O)-(alquil opcionalmente substituído), -S(O)-aril opcionalmente substituído, -S(O)-heteroaril opcionalmente substituído, -S(O)-(heterocicloalquil opcionalmente substituído); e -S(O)-(amino opcionalmente substituído) .

[0050] O termo "sulfonil" inclui os grupos: -S(O₂)-H, -S(O₂)-(alquil opcionalmente substituído), -S(O₂)-aril opcionalmente substituído, -S(O₂)-heteroaril opcionalmente

substituído), -S(O₂)-(heterocicloalquil opcionalmente substituído), -S(O₂)-(alcoxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-ariloxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-heteroariloxi opcionalmente substituído), -S(O₂)-(heterocicloalquiloxi opcionalmente substituído); e -S(O₂)-(amino opcionalmente substituído).

[0051] O termo "substituído", como usado aqui, significa que qualquer um ou mais hidrogênios no átomo ou grupo designado é substituído com uma seleção do grupo indicado, contanto que a valência normal do átomo designado não seja excedida. Quando um substituinte foi oxo (i.e., =O), então 2 hidrogênios no átomo são substituídos. Combinações de substituintes e/ou variáveis são permissíveis somente se tais combinações resultarem em compostos estáveis ou intermediários sintéticos úteis. Um composto estável ou estrutura estável implica um composto que é suficientemente robusto para sobreviver o isolamento de uma mistura de reação, e formulação subsequente como um agente tendo pelo menos utilidade prática. A não ser que de outra forma especificado, os substituintes são nomeados na estrutura de núcleo. Por exemplo, deve ser entendido que quando (cicloalquil)alquil for listado como um substituinte possível, o ponto de ligação deste substituinte à estrutura do núcleo está na porção alquila.

[0052] Os termos alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril "substituídos", a não ser que de outra forma expressamente definidos, referem-se respectivamente a alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril, em que um ou mais átomos de hidrogênio (até 5, tal como até 3) são substituídos por um substituinte independentemente escolhido dentre:

-R^a, -OR, -O(Ci-C₂ alquil) O-(e.g., metilenodioxi-), -SR, guanidina, guanidina em que um ou mais do hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR, -CO₂R, -CONRR^c, -OCOR', -OCO₂R^a, -OCONRR^c, -NRCOR^b, -NRCO₂R^a, -NR^cCONRR^c, -SOR a, -SO₂R^a, -SO₂NRR, e -WSO₂R^a, quando R^a é escolhido dentre C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido dentre hidrogênio, C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido dentre hidrogênio e C_1 - C_4 alquil opcionalmente substituído; ou

R^b e R^c , tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído contendo nitrogênio, com de 5 a 7 membros, que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre O, N, e S no anel heterocicloalquil;

quando cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados dentre C_1 - C_4 alquil, aril, heteroaril, aril- C_1 - C_4 alquil-, heteroaril- C_1 - C_4 alquil-, C_1 - C_4 haloalquil-, $-OC_1$ - C_4 alquil, $-OC_1$ - C_4 alquilfenil, $-C_1$ - C_4 alquil-OH, $-OC_1$ - C_4 haloalquil, halo, -OH, $-NH_2$, $-C_1$ - C_4 alquil- NH_2 , $-N(C_1$ - C_4 alquil)(C_1 - C_4 alquil), $-NH(C_1$ - C_4 alquil), $-N(C_1$ - C_4 alquil)(C_1 - C_4 alquilfenil), $-NH(C_1$ - C_4 alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte for cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), $-CO_2H$, $-C(O)$ OC_1 - C_4 alquil, $-CON(C_1$ - C_4 alquil)(C_1 - C_4 alquil), $-CONH(C_1$ - C_4 alquil), $-CONH_2$, $-NHC(O)(C_1$ - C_4 alquil), $-NHC(O)($ fenil), $-N(C_1$ - C_4 alquil) $C(O)(C_1$ - C_4 alquil), $-N(C_1$ - C_4 alquil) $C(O)($ fenil), $-C(O)$ C_1 - C_4 alquil, $-C(O)$ C_1 - C_4 fenil, $-C(O)$ C_1 - C_4 haloalquil, $-OC(O)$ C_1 - C_4 alquil, $-SO_2$ -(C_1 - C_4 alquil), $-SO_2$ -(fenil), $-SO_2$ -(C_1 - C_4 haloalquil), $-SO_2NH_2$, $-SO_2NH(C_1$ - C_4 alquil), $-SO_2NH$ (fenil), $-NHSO_2$ -(C_1 - C_4 alquil), $-NHSO_2$ -(fenil), e $-NHSO_2$ -(C_1 - C_4 haloalquil).

[0053] Os termos cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril "substituído" também incluem substituintes oxo ($=O$) e óxido ($-O$), por exemplo N-óxidos de nitrogênio contendo aril grupos, tal como piridina-1-óxido, ou derivados $>S(O)$ e $>S(O)_2$ de grupos contendo enxofre.

[0054] O termo "substituído acil" refere-se aos grupos (alquil substituído)- $C(O)-$; (cicloalquil substituído)- $C(O)-$; (aril substituído)- $C(O)-$; (heteroaril substituído)- $C(O)-$; e (heterocicloalquil substituído)- $C(O)-$, em que o grupo é ligado à estrutura originária através da funcionalidade carbonil e em que alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil substituído referem-se respectivamente a alquil, cicloalquil, aril, heteroaril, e heterocicloalquil em que um ou mais (até 5, tal como até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido dentre:

-Ra, -OR^b, -O(C₁-C₂ alquil)O-(e.g., metilenodioxo-), -SR, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR, -CO₂R^b, -CONRR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONRR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R, -CONR^bR^c, -NR^cCOR, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NRR^c, e -NR^cSO₂R^a,

quando R^a é escolhido dentre C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido dentre H, C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido dentre hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído; ou

R^b e R^c tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído com de 5 a 7 membros contendo nitrogênio que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre O, N, e S no anel heterocicloalquil;

quando cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados dentre C₁-C₄ alquil, aril, heteroaril, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquil-, -OC₁-C₄ alquil, -OC₁-C₄ alquilfenil, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquil, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -NH(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenil), -NH(C₁-C₄ alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte for cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), -CO₂H, -C(O) OC₁-C₄ alquil, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -CONH(C₁-C₄ alquil), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquil), -NHC(O)(fenil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(fenil), -C(O) C₁-C₄ alquil, -C(O) C₁-C₄ fenil, -C(O) C₁-C₄ haloalquil, -OC(O) C₁-C₄ alquil, -SO₂-(C₁-C₄ alquil), -SO₂-(fenil), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -SO₂NH(fenil), -NHSO₂-(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂-(fenil), e -NHSO₂-(C₁-C₄ haloalquil). Um ou mais carbonos no resíduo de acil substituído podem ser substituídos por nitrogênio, oxigênio ou enxofre contanto que o ponto de ligação ao originário permaneça no carbonil.

[0055] O termo "alcoxi substituído" refere-se ao alcoxi em que o alquil constituinte é substituído (i.e., -O-(alquil substituído)) em que "alquil substituído" refere-se ao alquil em que um ou mais (até 5, tal como até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido dentre:

-R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ alquil) O-(e.g., metilenodioxi-), -SR^b, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil inferior, -NR^bR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, e -NR^cSO₂R^a, quando R^a é escolhido dentre C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido dentre H, C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e é escolhido dentre hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído; quando cada grupo substituído é não substituído ou independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados dentre C₁-C₄ alquil, aril, heteroaril, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquil-, -OC₁-C₄ alquil, -OC₁-C₄ alquilfenil, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquil, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -NH(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenil), -NH(C₁-C₄ alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte for cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), -CO₂H, -C(O) OC₁-C₄ alquil, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -CONH(C₁-C₄ alquil), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquil), -NHC(O)(fenil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(fenil), -C(O) C₁-C₄ alquil, -C(O) C₁-C₄ fenil, -C(O) C₁-C₄ haloalquil, -OC(O) C₁-C₄ alquil, -SO₂-(C₁-C₄ alquil), -SO₂-(fenil), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -SO₂NH(fenil), -NHSO₂-(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂-(fenil), e -NHSO₂-(C₁-C₄ haloalquil). Em algumas formas de realização, um grupo alcoxi substituído é "polialcoxi" ou -O-(alquilenos opcionalmente substituídos)-(alcoxi opcionalmente substituído), e inclui grupos tal como -OCH₂CH₂OCH₃, e resíduos de éteres de glicol, tais como polietilenoglicol, e -O(CH₂CH₂O)_xCH₃, quando x é um número inteiro de 2-20, tal como 2-10, e por exemplo, 2-5. Outro grupo alcoxi substituído é hidroxialcoxi ou -

$\text{OCH}_2-(\text{CH}_2)_y\text{OH}$, quando y é um número inteiro de 1-10, tal como 1-4.

[0056] O termo "alcóxicarbonil substituído" refere-se ao grupo (alquil substituído) $\text{O}-\text{C}(\text{O})-$, em que o grupo é ligado à estrutura originária através da funcionalidade carbonil e em que substituído refere-se ao alquil em que um ou mais (até 5, tal como até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido dentre:

$-\text{R}^a$, $-\text{OR}^b$, $-\text{O}(\text{C}_1-\text{C}_2 \text{ alquil}) \text{O}$ -(e.g., metilenodioxi-), $-\text{SR}^b$, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil inferior, $-\text{NR}^b\text{R}^c$, halo, ciano, nitro, $-\text{COR}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^b$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{OCOR}^b$, $-\text{OCO}_2\text{R}^a$, $-\text{OCONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $\text{NR}^c\text{CO}_2\text{R}^a$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{CO}_2\text{R}^c$, $-\text{CONR}^b\text{R}^c$, $-\text{NR}^c\text{COR}^b$, $-\text{SOR}^a$, $-\text{SO}_2\text{R}^a$, $-\text{SO}_2\text{NR}^b\text{R}^c$, e $-\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^a$,

quando R^a é escolhido dentre C_1-C_6 alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido dentre H, opcionalmente substituído C_1-C_6 alquil, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido dentre hidrogênio e C_1-C_4 alquil opcionalmente substituído;

ou

R^b e R^c , tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído, com de 5 a 7 membros, contendo nitrogênio que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre O, N, e S no anel heterocicloalquil;

quando cada grupo substituído é não substituído ou independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois, ou três, substituintes independentemente selecionados dentre C_1-C_4 alquil, aril, heteroaril, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ alquil-, heteroaril- C_1-C_4 alquil-, C_1-C_4 haloalquil-, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ alquil, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ alquifenil, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ alquil-OH, $-\text{OC}_1-\text{C}_4$ haloalquil, halo, -OH, $-\text{NH}_2$, $-\text{C}_1-\text{C}_4$ alquil- NH_2 , $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquifenil})$, $-\text{NH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquifenil})$, ciano, nitro, oxo (como um substituinte para cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), $-\text{CO}_2\text{H}$, $-\text{C}(\text{O}) \text{OC}_1-\text{C}_4 \text{ alquil}$, $-\text{CON}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, $-\text{CONH}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, $-\text{CONH}_2$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, $-\text{NHC}(\text{O})(\text{fenil})$, $-\text{N}(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil}) \text{C}(\text{O})(\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alquil})$, -

N(C₁-C₄ alquil) C(O)(fenil), -C(O) C₁-C₄ alquil, -C(O) C₁-C₄ fenil, -C(O) C₁-C₄ haloalquil, -OC(O) C₁-C₄ alquil, -SO₂-(C₁-C₄ alquil), -SO₂-(fenil), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -SO₂NH(fenil), -NHSO₂-(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂-(fenil), e -NHSO₂-(C₁-C₄ haloalquil).

[0057] O termo "substituído amino" refere-se ao grupo NH^d ou NR^dR^d quando cada um dentre R^d é independentemente escolhido dentre: alquil opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, alcóxicarbonil, sulfinil e sulfonil, em que alquil substituído, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril referem-se respectivamente a alquil, cicloalquil, aril, heterocicloalquil, e heteroaril, em que um ou mais (até 5, tal como até 3) átomos de hidrogênio são substituídos por um substituinte independentemente escolhido dentre:

-R^a, -OR^b, -O(C₁-C₂ alquil)O-(e.g., metilenodioxi-), -SC, guanidina, guanidina em que um ou mais dos hidrogênios da guanidina são substituídos com um grupo alquil inferior, -NRR^c, halo, ciano, nitro, -COR^b, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -OCOR^b, -OCO₂R^a, -OCONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -NR^cCO₂R^a, -NR^cCONR^bR^c, -CO₂R^b, -CONR^bR^c, -NR^cCOR^b, -SOR^a, -SO₂R^a, -SO₂NR^bR^c, e -NR^cSO₂R^a,

quando R^a é escolhido dentre C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído;

R^b é escolhido dentre H, C₁-C₆ alquil opcionalmente substituído, aril opcionalmente substituído, e heteroaril opcionalmente substituído; e

R^c é escolhido dentre hidrogênio e C₁-C₄ alquil opcionalmente substituído; ou

R^b e R^c, tomados juntamente com o nitrogênio ao qual eles estão ligados, formam um heterocicloalquil opcionalmente substituído, com de 5 a 7 membros, contendo nitrogênio que opcionalmente inclui 1 ou 2 heteroátomos adicionais selecionados dentre O, N, e S no anel heterocicloalquil;

quando cada grupo opcionalmente substituído é não substituído ou independentemente substituído com um ou mais, tal como um, dois, ou três,

substituintes independentemente selecionados dentre C₁-C₄ alquil, aril, heteroaril, aril-C₁-C₄ alquil-, heteroaril-C₁-C₄ alquil-, C₁-C₄ haloalquil-, -OC₁-C₄ alquil, -OC₁-C₄ alquilfenil, -C₁-C₄ alquil-OH, -OC₁-C₄ haloalquil, halo, -OH, -NH₂, -C₁-C₄ alquil-NH₂, -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -NH(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquilfenil), -NH(C₁-C₄ alquilfenil), ciano, nitro, oxo (como um substituinte for cicloalquil, heterocicloalquil, ou heteroaril), -CO₂H, -C(O) OC₁-C₄ alquil, -CON(C₁-C₄ alquil)(C₁-C₄ alquil), -CONH(C₁-C₄ alquil), -CONH₂, -NHC(O)(C₁-C₄ alquil), -NHC(O)(fenil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(C₁-C₄ alquil), -N(C₁-C₄ alquil) C(O)(fenil), -C(O) C₁-C₄ alquil, -C(O) C₁-C₄ fenil, -C(O) C₁-C₄ haloalquil, -OC(O) C₁-C₄ alquil, -SO₂-(C₁-C₄ alquil), -SO₂-(fenil), -SO₂-(C₁-C₄ haloalquil), -SO₂NH₂, -SO₂NH(C₁-C₄ alquil), -SO₂NH(fenil), -NHSO₂-(C₁-C₄ alquil), -NHSO₂-(fenil), e -NHSO₂-(C₁-C₄ haloalquil), e

em que acil opcionalmente substituído, alcóxicarbonil, sulfonil e sulfonil são como definidos aqui.

[0058] Os compostos da fórmula 1 incluem, mas não estão limitados a, isômeros ópticos dos compostos da fórmula I, racematos, e outras misturas destes. Em adição, os compostos da Fórmula I incluem as formas Z e E (ou formas cis e trans) de compostos com ligações duplas carbono-carbono. Nestas situações, os enantiômeros simples ou diastereômero, i.e., formas opticamente ativas, podem ser obtidos por síntese assimétrica ou por resolução dos racematos. A resolução dos racematos pode ser realizada, por exemplo, por métodos convencionais, tais como cristalização na presença de um agente de resolução, ou cromatografia, usando, por exemplo, uma coluna de cromatografia líquida de alta pressão quiral (HPLC). Quando os compostos da Fórmula I existirem em várias formas tautoméricas, as entidades químicas da presente invenção incluem todas as formas tautoméricas do composto.

[0059] Os Compostos da Fórmula I também incluem formas cristalinas ou amorfas dos compostos, incluindo, por exemplo, polimorfos, pseudo-polimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfo conformacionais, e formas amorfas dos compostos, bem como misturas destes. "Forma cristalina", "polimorfo", e "forma nova" podem ser usados intercambiavelmente aqui, e devem incluir todas as formas cristalinas e amorfas do composto, incluindo, por exemplo,

polimorfos, pseudo-polimorfos, solvatos, hidratos, polimorfos não solvatados (incluindo anidratos), polimorfo conformacionais, e formas amorfas dos compostos, bem como misturas destes, a não ser que uma forma cristalina ou amorfa particular seja referida.

[0060] As entidades químicas da presente invenção incluem, mas não estão limitadas a, os compostos da Fórmula I e todas as suas formas farmaceuticamente aceitáveis. As formas farmaceuticamente aceitáveis dos compostos recitados aqui incluem sais, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, e misturas destes. Em certas formas de realização, os compostos descritos aqui estão na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Então, os termos "entidade química" e "entidades químicas" também englobam sais, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, e misturas destes.

[0061] "Sais farmaceuticamente aceitáveis" incluem, mas não estão limitados a, sais com ácido inorgânicos, tais como hidróclorato, fosfato, difosfato, hidrobromato, sulfato, sulfinato, nitrato, e sais semelhantes; bem como sais com um ácido orgânico, tal como malato, maleato, fumarato, tartarato, succinato, citrato, acetato, lactato, metanosulfonato, p-toluenosulfonato, 2-hidroxietilsulfonato, benzoato, salicilato, estearato, e alcenoato, tal como acetato, $\text{HOOC}(\text{CH}_2)_n\text{-COOH}$ quando n é 0-4, e sais semelhantes. Similarmente, cátions farmaceuticamente aceitáveis incluem, mas não são limitados a, sódio, potássio, cálcio, alumínio, lítio, e amônio.

[0062] Em adição, se o composto da Fórmula I for obtido como um sal de adição de ácido, a base livre pode ser obtida pela basificação de uma solução do sal de ácido. Inversamente, se o produto for uma base livre, um sal de adição, particularmente um sal de adição farmaceuticamente aceitável, pode ser produzido pela dissolução da base livre em um solvente orgânico adequado e tratar a solução com um ácido, de acordo com procedimentos convencionais para preparar os sais de adição de ácido a partir dos compostos de base. Aqueles versados na técnica vão reconhecer várias metodologias de síntese que podem ser usadas para preparar os sais de adição farmaceuticamente aceitáveis não-tóxicos.

[0063] Como notado acima, as pró-drogas também ficam no escopo das entidades químicas, por exemplo, derivados de éster ou amida dos compostos da Fórmula I. O termo "pró-drogas" inclui quaisquer compostos que se tornam compostos da Fórmula I quando administrados a um paciente, e.g., no processamento metabólico da pró-droga. Exemplos de pró-drogas incluem, mas não estão limitados a, acetato, formiato e benzoato e derivados semelhantes de grupos funcionais (tais como grupos álcool ou amina) nos compostos da Fórmula I.

[0064] O termo "solvato" refere-se à entidade química formada pela interação de um solvente e um composto. Os solvatos adequados são solvatos farmaceuticamente aceitáveis, tais como hidratos, incluindo, por exemplo, semi-hidratos, monohidratos, dihidratos, trihidratos, etc.

[0065] O termo "quelato" refere-se à entidade química formada pela coordenação de um composto a um íon de metal em dois pontos (ou mais).

[0066] O termo "complexo não-covalente" refere-se à entidade química formada pela interação de um composto e outra molécula, em que uma ligação covalente não é formada entre o composto e a molécula. Por exemplo, a complexação pode ocorrer através de interações de Van der Waals, ponte de hidrogênio, e interações eletrostáticas (também chamadas de ligação iônica).

[0067] O termo "agente ativo" é usado para indicar uma entidade química que tem atividade biológica. Em certas formas de realização, um "agente ativo" é um composto tendo utilidade farmacêutica.

[0068] O termo "quantidade terapeuticamente eficaz" de uma entidade química da presente invenção significa uma quantidade efetiva, quando administrada a um paciente humano ou não-humano, para tratar uma doença, e.g., uma quantidade terapeuticamente eficaz pode ser uma quantidade suficiente para tratar uma doença ou distúrbio responsivo à ativação de miosina. A quantidade terapeuticamente eficaz pode ser conseguida experimentalmente, por exemplo, pela avaliação da concentração da entidade química no sangue, ou teoricamente, calculando-se a biodisponibilidade.

[0069] Por "significativo" entende-se qualquer mudança detectável que seja

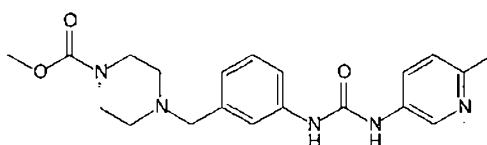
estatisticamente significativa em um teste paramétrico padrão de significância estatística, tal como o Teste de Student, onde $p < 0,05$.

[0070] "Paciente" refere-se a um animal, tal como um mamífero, por exemplo, um humano, que tenha sido ou será o objeto de tratamento, observação ou experimento. Os métodos da presente invenção podem ser usuais em terapia humana e em aplicações veterinárias. Em algumas formas de realização, o paciente é um mamífero, e, em algumas formas de realização, o paciente é humano.

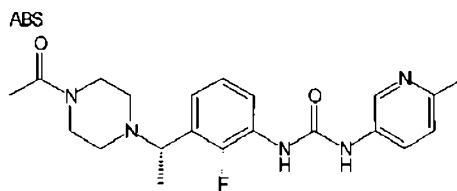
[0071] "Tratamento" ou "tratar" significa qualquer tratamento de uma doença em uma paciente, incluindo:

- a) evitar a doença, isto é, fazer com que os sintomas clínicos da doença não se desenvolvam;
- b) inibir a doença;
- c) diminuir ou parar o desenvolvimento dos sintomas clínicos; e/ou
- d) aliviar a doença, isto é, causando a regressão dos sintomas clínicos.

[0072] Os compostos da Fórmula I podem ser chamados e numerados (e.g., usando NamExpertTM disponibilizado pela Cheminnovation ou o aspecto de nomeação automática da ChemDraw Ultra versão 9.0 da Cambridge Soft Corporation) como descrito abaixo. Por exemplo, o composto:

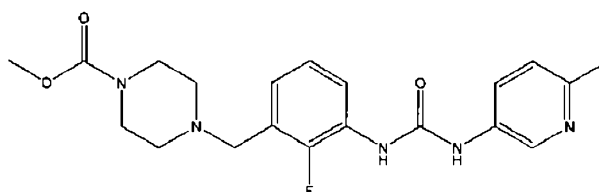


i.e., o composto de acordo com a Fórmula I quando W, X, Y e Z são -C=, n é 1, R₁ é piperazinil substituído, R₂ é 6-metil-piridin-3-il, R₃ é hidrogênio, R₄ é hidrogênio, R₅ é hidrogênio, R₆ é hidrogênio, R₇ é hidrogênio e R₁₃ é hidrogênio pode ser nomeado 4-[(3-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil. Da mesma forma, o composto:



i.e., o composto de acordo com a Fórmula I quando W, X, Y e Z são -C=, n é um, R₁ é piperazinil substituído, R₂ é 6-metil-piridin-3-il, R₃ é hidrogênio, R₄ é hidrogênio, R₅ é hidrogênio, R₆ é hidrogênio, R₇ é hidrogênio e R₁₃ é flúor pode ser nomeado N-{3-[(1S)-1-(4acetilpiperazinil)etil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida.

[0073] Da mesma forma, o composto



i.e., o composto de acordo com a Fórmula I quando W, X, Y e Z são -C=, n é um, R₁ é piperazinil substituído, R₂ é 6-metil-piridin-3-il, R₃ é hidrogênio, R₄ é hidrogênio, R₅ é hidrogênio, R₆ é hidrogênio, R₇ é hidrogênio e R₁₃ é flúor pode ser nomeado metil éster do ácido [3-flúor-5-(3- piridin-3-il- ureido)- benzil]-metil-carbâmico ou 4-[(2-flúor-3-[(6-metil-(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil.

[0074] As entidades químicas descritas aqui podem ser sintetizadas utilizando técnicas bem conhecidas na arte, e.g., como ilustradas abaixo com referência aos Esquemas de Reação.

[0075] A não ser que de outra forma especificado, as reações descritas aqui ocorrem em pressão atmosférica, geralmente dentro de uma faixa de temperatura de -10°C a 110°C. Além disso, exceto como empregados nos Exemplos ou como de outra forma especificados, os tempos de reação e as condições de reação devem se aproximar, e.g., ocorrendo em pressão atmosférica dentro de uma faixa de temperaturas de cerca de -10 a cerca de 110°C, durante um período de cerca de 1 a cerca de 24 horas; reações deixadas ocorrer durante a noite em um período de 16 horas.

[0076] Os termos "solvente", "solvente orgânico" ou "solvente inerte" significam um solvente inerte sob as condições da reação sendo descritas em conjunto com (incluindo, por exemplo, benzeno, tolueno, acetonitrila, tetraidrofurano ("THF"), dimetilformamida ("DMF"), clorofórmio, cloreto de metileno (ou diclorometano), dietil éter, metanol, piridina e semelhantes]. A não ser de outra forma especificado, os solventes usados nas reações da presente invenção são solventes orgânicos inertes.

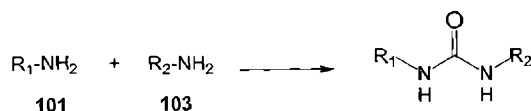
[0077] O isolamento e a purificação das entidades químicas e intermediários descritos aqui podem ser efetuados, se desejado, por qualquer procedimento de separação ou purificação adequado, tal como, por exemplo, filtração, extração, cristalização, cromatografia em coluna, cromatografia de camada fina ou cromatografia de camada espessa, ou uma combinação destes procedimentos. Ilustrações específicas dos procedimentos de separação ou purificação adequados podem ser tidas como referência aos exemplos abaixo. Contudo, outros procedimentos de separação ou purificação adequados podem também ser usados.

[0078] Quando desejado, os isômeros (R) e (S) podem ser resolvidos por métodos conhecidos por aqueles versados na técnica, por exemplo, pela formação de sais diastereoisoméricos ou complexos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização; via formação de derivados diastereoisoméricos que podem ser separados, por exemplo, por cristalização, cromatografia gás-líquido ou líquida; reação seletiva de um enantiômero com um reagente específico para enantiômero, por exemplo, oxidação ou redução enzimática, seguida por separação dos enantiômeros modificados e não modificados; ou cromatografia gás-líquido ou líquida em um ambiente quiral, por exemplo em um suporte quiral, tal como sílica com um ligando quiral ligado ou na presença de um solvente quiral. Alternativamente, um enantiômero específico pode ser sintetizado por síntese assimétrica usando reagentes opticamente ativos, substratos, catalisadores ou solventes, ou pela conversão de um enantiômero em outro por transformação assimétrica.

[0079] Muitos dos compostos iniciais opcionalmente substituídos 101, 103, 201, 301 e outros reagentes são comercialmente disponibilizados, e.g., pela Aldrich

Chemical Company (Milwaukee, WI) ou podem ser prontamente preparados por aqueles versados na técnica usando metodologia sintética comumente empregada.

ESQUEMA DE REAÇÃO 1

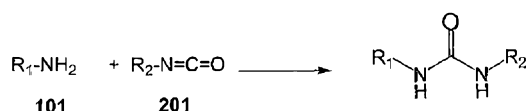


Fórmula I

Preparação dos Compostos da Fórmula I

[0080] Com referência ao Esquema de reação 1, um frasco equipado com um agitador magnético, condensador de refluxo e poço térmico, sob nitrogênio, é carregado com fosgênio ou um equivalente de fosgênio (tipicamente trifosgênio) e um solvente aprótico não-polar, tal como diclorometano ou tetraidrofurano. Uma solução de um composto da Fórmula 101 em um solvente aprótico não-polar tal como diclorometano ou tetraidrofurano é adicionado em gotas durante cerca de 10-60 minutos e a solução é deixada agitar entre 1 to 15 h. Um composto da Fórmula 103 é adicionado em porções, e a solução é agitada por cerca de 10-60 min. Uma base, tal como DIEA, é adicionada em gotas por cerca de uma hora, e a solução é deixada agitar por cerca de 1-15 h. O produto, um composto da Fórmula 105, é isolado e purificado.

ESQUEMA DE REAÇÃO 2



Fórmula I

Preparação dos Compostos da Fórmula I

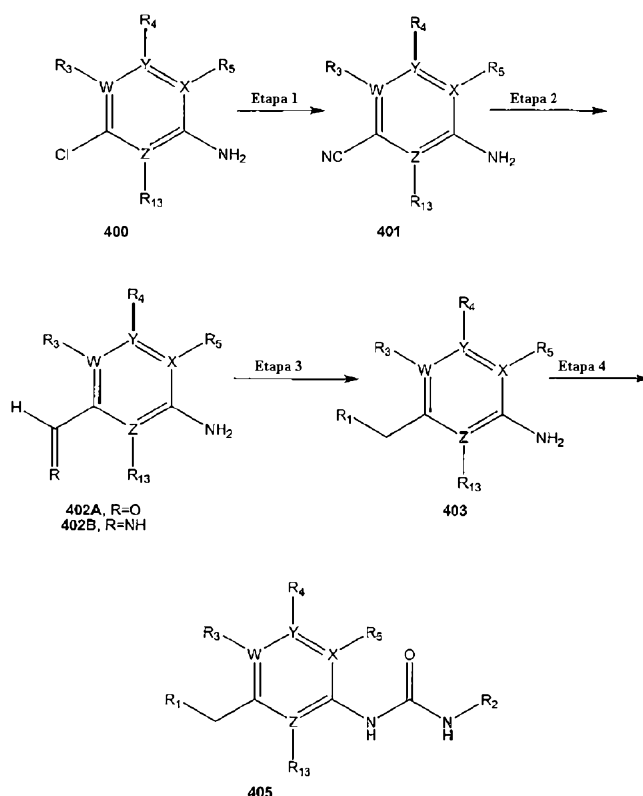
[0081] O Esquema de Reação 2 ilustra uma síntese alternativa dos compostos da Fórmula I. O isocianato da Fórmula 201 pode ser formado e isolado independentemente da amina correspondente (i.e., $\text{R}_2\text{-NH}_2$) usando fosgênio ou um equivalente de fosgênio ou do ácido carboxílico correspondente (i.e., $\text{R}_2\text{-COOH}$) usando um rearranjo de Curtius ou Hoffinan. A mistura de compostos da Fórmula 101 e 201 em um solvente aprótico tal como diclorometano ou tetraidrofurano de -40°C a 110°C é deixada agitar por entre 1 e 15 h. O produto, um composto da

[0085] Uma mistura de um composto da Fórmula 303 e amina da Fórmula HNR_8R_9 em um solvente tal como diclorometano com um agente de redução, tal como triacetoxiboroidreto, com ou sem um ácido tal como ácido acético de -40°C a 110°C , é deixada agitar por entre 1 e 36 h. O produto, um composto da Fórmula II, é isolado e purificado.

[0086] Alternativamente, o ácido carboxílico da Fórmula 304 é copulado a uma amina usando metodologia sintética comumente empregada (por exemplo ver "Comprehensive Organic Transformation" LaRock, Richard C., 1989, VCH publishers, Inc. p.972-976, que é incorporada aqui como referência) para formar amida 305. A amida 305 é reduzida em um composto da Fórmula II usando metodologia sintética comumente empregada, tal como tratamento de 305 com borano-dimetilsulfeto em THF de -40°C até o refluxo por 1 a 96 h.

[0087] Um composto da Fórmula II, em que Q é bromo, cloro, nitro, amino, ou um amino protegido pode ser conferido em um composto da Fórmula 101 usando metodologia sintética comumente empregada. Por exemplo, quando Q é nitro, ele pode ser reduzido para a amina correspondente usando hidrogênio com um catalisador de Pd/C.

ESQUEMA DE REAÇÃO 4



[0088] Com referência ao Esquema de reação 4, Etapa 1, a uma solução de um composto da Fórmula 400 em NMP é adicionado um excesso (tal como cerca de pelo menos 2 equivalentes) de cianeto de sódio e um excesso (tal como pelo menos 1 equivalente, por exemplo, 1,35 equivalente) de brometo de níquel(II). NMP Adicional é adicionado, e a solução é suavemente aquecida até cerca de 200°C e agitada por cerca de 4 dias. O produto, um composto da Fórmula 401, é isolado e opcionalmente purificado.

[0089] A uma solução a 0°C de um composto da Fórmula 401 em um solvente inerte, tal como diclorometano, é adicionado um excesso (tal como dois ou mais equivalentes) de um agente de redução, tal como DIBAL-H (tal como a solução 1 M de DIBAL-H) em gotas durante ~3.5 horas, mantendo uma temperatura de reação interna $\leq 0^\circ\text{C}$. O produto, a mistura dos compostos da Fórmula 402A e 402B, é isolado e opcionalmente purificado.

[0090] Com referência ao Esquema de Reação 4, Etapa 3, a uma solução de uma mistura dos compostos da Fórmula 402A e 402B em um solvente inerte, tal como THF, é adicionado um excesso (tal como cerca de 1,05 equivalente) de um

composto da Fórmula R_1 -H em que R_1 é amino opcionalmente substituído ou heterocicloalquil opcionalmente substituído e um excesso (tal como cerca de 1,5 equivalentes) de um agente de redução, tal como triacetoxiboroidreto, em porções durante ~40 min, mantendo uma temperatura de reação interna abaixo cerca de 45°C. O produto, um composto da Fórmula 403, é isolado e opcionalmente purificado.

[0091] Com referência ao Esquema de Reação 4, Etapa 4, a uma solução de um composto da Fórmula 403 em um solvente, tal como acetona, é adicionado cerca de um equivalente de um composto da Fórmula R_2 -NCO em gotas. A reação é agitada por cerca de uma hora e opcionalmente, é aquecida até o refluxo. O produto, um composto da Fórmula 405, é isolado e opcionalmente purificado.

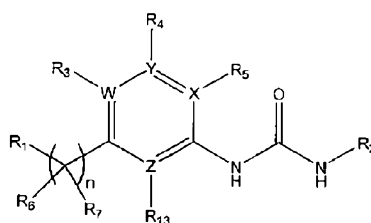
[0092] A mistura racêmica é opcionalmente colocada em uma coluna de cromatografia e separada em enantiômeros (R) e (S).

[0093] Um composto da Fórmula I é opcionalmente contatado com um ácido farmaceuticamente aceitável para formar o sal de adição de ácido correspondente.

[0094] Um sal de adição de ácido farmaceuticamente aceitável da Fórmula I é opcionalmente contatado com uma base para formar a base livre correspondente da Fórmula I.

[0095] Certas formas de realização da presente invenção incluem ou empregam os compostos da Fórmula I tendo as seguintes combinações e permutas de grupos substituintes. Estes são apresentados para suportar outras combinações e permutas de grupos substituintes, que, por propósitos de brevidade, não foram especificamente descritos aqui, mas devem ser apreciados como englobados dentro dos ensinamentos da presente descrição.

[0096] Em certas formas de realização, a presente invenção refere-se a pelo menos uma entidade química escolhido dentre compostos da Fórmula 1



Fórmula I

e sais, quelatos, complexos não-covalentes, pró-drogas farmaceuticamente aceitáveis, e misturas destes, em que

W, X, Y, e Z são independentemente, -C= ou N=, contanto que não mais que dois dentre W, X, Y, e Z são N=;

n é um, dois, ou três;

R₁ é amino opcionalmente substituído ou heterocicloalquil opcionalmente substituído;

R₂ é aril opcionalmente substituído, aralquil opcionalmente substituído; cicloalquil opcionalmente substituído, heteroaril opcionalmente substituído, heteroaralquil opcionalmente substituído ou heterocicloalquil opcionalmente substituído,

R₃ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando W por -C=, e R₃ está ausente quando W por -N=;

R₄ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando Y for -C=, e R₄ está ausente quando Y for N=; e

R₅ é hidrogênio, halo, ciano, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando X por -C=, e R₅ está ausente quando X por N=;

R₁₃ é hidrogênio, halo, ciano, hidroxil, alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, ou heteroaril opcionalmente substituído quando Z é -C=, e R₁₃ está ausente quando Z é N=; e;

R₆ e R₇ são, independentemente, hidrogênio, aminocarbonil, alcoxicarbonil, alquil opcionalmente substituído ou alcoxi opcionalmente substituído, ou R₆ e R₇, tomados juntos com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel opcionalmente substituído com de 3 a 7 membros que opcionalmente incorpora um ou dois heteroátomos adicionais, selecionados dentre N, O, e S no anel.

[0097] Em certas formas de realização, um dentre W, X, Y e Z é N=.

[0098] Em certas formas de realização, W, X, Y e Z são -C=.

[0099] Em certas formas de realização, R₁ é -NR₈R₉, em que R₈ é alquil inferior e R₉ é alquil opcionalmente substituído, heterocicloalquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído ou sulfonil opcionalmente substituído.

[0100] Em certas formas de realização, R₈ é metil ou etil.

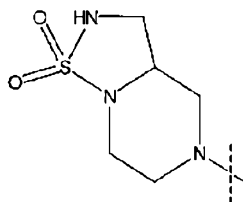
[0101] Em certas formas de realização, R₉ é -(CO) OR₁₀, em que R₁₀ é hidrogênio ou alquil inferior (tal como metil ou etil). Em certas formas de realização, R₁₀ é hidrogênio, metil ou etil.

[0102] Em certas formas de realização, R₉ é -(SO₂)-R₁₇, em que R₁₇ é alquil inferior ou -NR₁₁R₁₂, em que R₁₁ e R₁₂ são, independentemente, hidrogênio ou alquil inferior (tal como metil ou etil).

[0103] Em certas formas de realização, R₉ é alquil opcionalmente substituído com amino opcionalmente substituído.

[0104] Em certas formas de realização, R₉ é heterocicloalquil opcionalmente substituído.

[0105] Em certas formas de realização, R₁ é selecionado dentre piperazinil opcionalmente substituído; 1,1-dioxo-1λ⁶-[1,2,5]tiadiazolidin-2-il opcionalmente substituído; 3-oxotetraidro-pirrol[1,2-c]oxazol-6-il opcionalmente substituído, 2-oxoimidazolidin-1-il opcionalmente substituído; morfolinil opcionalmente substituído; 1,1-dioxo-1λ⁶-tiomorfolin-4-il opcionalmente substituído; pirrolidin-1-il opcionalmente substituído; piperidina-1-il opcionalmente substituído, azepanil opcionalmente substituído, 1,4-diazepanil opcionalmente substituído, 3-oxotetraidro-1H-oxazolo[3,4-a]pirazin-3-(5H)-ona opcionalmente substituído, 5,6,7,8-tetraidro[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazinil opcionalmente substituído, e



opcionalmente substituído

[0106] Em certas formas de realização, R₁ é piperazinil substituído; piperidina-1-il

opcionalmente substituído, pirrolidin-1-il opcionalmente substituído, azepanil opcionalmente substituído ou 1,4-diazepanil opcionalmente substituído em certas formas de realização, R_1 é piperazinil opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_1 é piperidinil opcionalmente substituído.

[0107] Em certas formas de realização, R_2 é aril opcionalmente substituído ou heteroaril opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_2 é fenil opcionalmente substituído, naftil opcionalmente substituído, pirrolil opcionalmente substituído, tiazolil opcionalmente substituído, isooxazolil opcionalmente substituído, pirazolil opcionalmente substituído, oxazolil opcionalmente substituído, 1,3,4-oxadiazolil opcionalmente substituído, piridinil opcionalmente substituído, pirazinil opcionalmente substituído, pirimidinil opcionalmente substituído e piridazinil opcionalmente substituído.

[0108] Em certas formas de realização, R_2 é escolhido dentre piridin-3-il, piridin-4-il, piridin-1-óxido, fenil, pirimidin-5-il, e isoxazol-3-il, em que cada um dentre piridin-3-il, piridin-4-il, piridin-1-óxido, fenil, pirimidin-5-il, e isoxazol-3-il é opcionalmente substituído com alquil inferior, alcoxi inferior, halo (tal como flúor ou cloro), ciano ou acetil. Em certas formas de realização, R_2 é piridin-3-il, que é opcionalmente substituído com alquil inferior; R_2 é piridin-4-il que é opcionalmente substituído com alquil inferior; fenil que é opcionalmente substituído com halo; pirimidin-5-il opcionalmente substituído; ou isoxazol-3-il opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_2 é piridin-3-il; 6-metil-piridin-3-il; 6-ciano-piridin-3-il; 6-acetilpiridin-3-il; 6-trifluorometil-piridin-3-il; piridin-4-il; 2-metil-piridin-4-il; fenil; 4-fluorofenil; 4-clorofenil; ou 5-metil-isoxazol-3-il.

[0109] Em certas formas de realização, n é um. Em certas formas de realização, n é dois. Em certas formas de realização, n é três.

[0110] Em certas formas de realização, R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio, aminocarbonil, alcóxicarbonil, alquil opcionalmente substituído ou alcoxi opcionalmente substituído, ou R_6 e R_7 , tomados juntos com o carbono ao qual eles estão ligados, formam um anel de 3 a 7 membros opcionalmente substituído que opcionalmente incorpora um ou dois heteroátomos adicionais, selecionados dentre

N, O, e S no anel.

[0111] Em certas formas de realização, R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio ou metil. Em certas formas de realização, R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio. Em certas formas de realização, R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio ou metil. Em certas formas de realização, n é um e R_6 e R_7 são, independentemente, hidrogênio ou metil. Em certas formas de realização, n é um, e R_6 é metil, e R_7 é hidrogênio. Em certas formas de realização, n é dois, e cada um dentre R_6 e R_7 é hidrogênio. Em certas formas de realização, n é três e cada um dentre R_6 e R_7 é hidrogênio, -metil-isoxazol-3-il.

[0112] Em certas formas de realização, R_3 é hidrogênio, ciano, alquil inferior (tal como metil ou etil) ou halo (tal como cloro ou flúor). Em certas formas de realização, R_3 é hidrogênio ou flúor.

[0113] Em certas formas de realização, R_4 é hidrogênio, piridinil, halo ou alquil inferior opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_4 é hidrogênio, piridinil, trifluorometil, ou flúor.

[0114] Em certas formas de realização, R_5 é hidrogênio, piridinil, halo ou alquil inferior opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_5 é hidrogênio, cloro, flúor, metil, ou trifluorometil.

[0115] Em certas formas de realização, R_{13} é hidrogênio, alquil inferior (tal como metil ou etil), hidroxil, ou halo. hidrogênio, halogênio, hidroxil, ou alquil inferior em certas formas de realização, R_{13} é hidrogênio ou flúor.

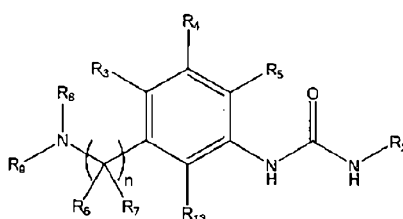
[0116] Em certas formas de realização, R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são hidrogênio. Em certas formas de realização, um dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} não é hidrogênio.

[0117] Em certas formas de realização, um dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} é halo, alquil inferior opcionalmente substituído, ou ciano e os outros são hidrogênio. Em certas formas de realização um dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} é halo, metil ou ciano e os outros são hidrogênio. Em certas formas de realização dois dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são halo ou ciano e os outros são hidrogênio.

[0118] Em certas formas de realização, um dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} é flúor e os outros são hidrogênio. Em certas formas de realização, um dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13}

é ciano e os outros são hidrogênio. Em certas formas de realização, dois dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} não são hidrogênio. Em certas formas de realização, dois dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são halo e os outros são hidrogênio. Em certas formas de realização, dois dentre R_3 , R_4 , R_5 , e R_{13} são flúor e os outros são hidrogênio.

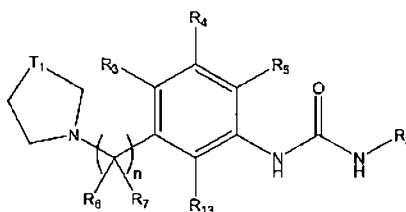
[0119] Em certas formas de realização, a entidade química da Fórmula I é escolhida dentre a entidade química da Fórmula Ib



Fórmula Ib

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_8 , R_9 , R_{13} , e n são como descritos para os compostos da Fórmula 1,

[0120] Em certas formas de realização, a entidade química da Fórmula I é escolhida dentre a entidade química da Fórmula Ic



Fórmula Ic

em que R_2 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , e n são como descritos por compostos da Fórmula 1 e em que

T_1 é $-\text{CHR}_{14}-$, $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$, $-\text{CHR}_{14}\text{NR}_{15}-$, ou $-\text{CHR}_{14}\text{CHR}_{14}-$; e

cada um dentre R_{14} e R_{15} é independentemente selecionado dentre hidrogênio, alquil opcionalmente substituído, acil opcionalmente substituído, carboxi, alcóxicarbonil inferior opcionalmente substituído, aminocarbonil opcionalmente substituído, alcoxi opcionalmente substituído, cicloalcoxi opcionalmente substituído, sulfonil opcionalmente substituído, amino opcionalmente substituído, cicloalquil opcionalmente substituído, e heterocicloalquil opcionalmente substituído.

[0121] Em certas formas de realização, T_1 é $-\text{NR}_{15}\text{CHR}_{14}-$, i.e., R_1 é um anel de

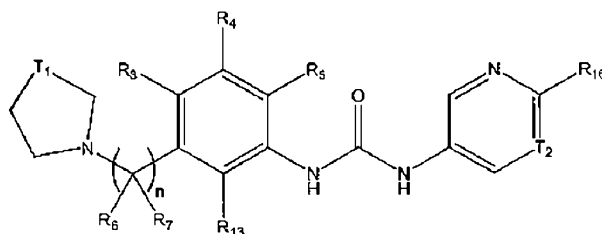
piperazinil substituído com R_{14} e R_{15} . Em certas formas de realização, T_1 é - $CHR_{14}CHR_{14}$ -.

[0122] Em certas formas de realização, R_{14} e R_{15} são, independentemente, selecionados dentre hidrogênio, metil, carboxi, metoxicarbonil, etoxicarbonil, propoxicarbonil, isopropoxicarbonil, terc-butoxicarbonil, benziloxi carbonil, N,N-dimetilcarbamoil, acetil, propionil, isobutyrl, propoxi, metoxi, cicloexilmetiloxi, metilsulfonil, etilsulfonil, n-propilsulfonil, isopropilsulfonil, azetidin-1-ilsulfonil, dimetilamino sulfonil, metanosulfonamido, N-metil-metanosulfonamido, etanosulfonamido, N-metil-etanosulfonamido, N-metoxicarbonil-N-metilamino, N-etoxicarbonil-N-metilamino, N-isopropoxicarbonil-N-metilamino, N-terc-butoxicarbonil-N-metilamino, acetamido, N-metilacetamido, N-metilpropionamido, N-metilisobutyramido, amino, metilamino, dimetilamino, N-metil-(dimetilamino sulfonil)amino, e piperidin-1-il.

[0123] Em certas formas de realização, R_{14} é escolhido dentre hidrogênio, metil, e metoximetil.

[0124] Em certas formas de realização, R_{15} é escolhido dentre acil opcionalmente substituído, alcóxicarbonil inferior opcionalmente substituído, e sulfonil opcionalmente substituído. Em certas formas de realização, R_{15} é escolhido dentre alcóxicarbonil inferior, alquilsulfonil inferior, e aminosulfonil opcionalmente substituído.

[0125] Em certas formas de realização, a entidade química da Fórmula I é a entidade química da Fórmula Id:



Fórmula Id

em que T_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 , R_7 , R_{13} , e n são como descritos para os compostos da Fórmula 1c e em que T_2 é -C= ou N=; e R_{16} é selecionado dentre

hidrogênio, halo, ciano, acil opcionalmente substituído, alquil opcionalmente substituído, e alcoxi opcionalmente substituído.

[0126] Em certas formas de realização, T_2 é $-C=$.

[0127] Em certas formas de realização, T_2 é $N=$.

[0128] Em certas formas de realização, R_{16} é selecionado dentre hidrogênio, metil, flúor, ciano, metoxi, e acetil. Em certas formas de realização, R_{16} é hidrogênio ou metil.

[0129] Em certas formas de realização, W, X, Y e Z são $-C=$;

n é um, dois, ou três;

R_1 é NR_8R_9 , em que R_8 é alquil inferior e R_9 é acil opcionalmente substituído ou sulfonil opcionalmente substituído;

R_2 é piridin-3-il que é opcionalmente substituído com alquil inferior; fenil que é opcionalmente substituído com halo (tal como flúor); pirimidin-5-il opcionalmente substituído; ou isoxazol-3-il opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio ou flúor;

R_4 é hidrogênio, piridinil ou flúor;

R_5 é hidrogênio ou flúor;

R_6 e R são, independentemente, hidrogênio ou metil; e

R_{13} é hidrogênio ou flúor.

[0130] Em certas formas de realização,

W, X, Y e Z são $-C=$;

n é um, dois, ou três;

R_1 é NR_8R_9 , em que R_8 é alquil inferior e R_9 é acil opcionalmente substituído ou sulfonil opcionalmente substituído;

R_2 é piridin-3-il que é opcionalmente substituído com alquil inferior; fenil que é opcionalmente substituído com halo (tal como flúor); pirimidin-5-il opcionalmente substituído; ou isoxazol-3-il opcionalmente substituído;

R_3 é hidrogênio ou flúor;

R_4 é hidrogênio, piridinil ou flúor;

R_5 é hidrogênio ou flúor;

R₆ e R₇ são, independentemente, hidrogênio ou metil; e

R₁₃ é hidrogênio ou flúor

em que

um dentre R₃, R₄, e R₅ não é hidrogênio

[0131] Em certas formas de realização,

W, X, Y e Z são -C=;

n é um, dois, ou três;

R₁ é um heterociclo opcionalmente substituído contendo nitrogênio com de 5 a 7 membros que opcionalmente inclui um adicional oxigênio, nitrogênio ou enxofre no anel heterocíclico;

R₂ é piridin-3-il que é opcionalmente substituído com alquil inferior; fenil que é opcionalmente substituído com halo (tal como flúor); pirimidin-5-il opcionalmente substituído; ou isoxazol-3-il opcionalmente substituído.

R₃ é hidrogênio ou flúor;

R₄ é hidrogênio, piridinil ou flúor;

R₅ é hidrogênio ou flúor;

R₆ e R₇ são, independentemente, hidrogênio ou metil; e

R₁₃ é hidrogênio ou flúor.

[0132] Em certas formas de realização, W, X, Y e Z são -C=;

n é um, dois, ou três;

R₁ é um heterociclo opcionalmente substituído contendo nitrogênio com de 5 a 7 membros que opcionalmente inclui um oxigênio, nitrogênio ou enxofre adicional no anel heterocíclico; R₂ é piridin-3-il que é opcionalmente substituído com alquil inferior; fenil que é opcionalmente substituído com halo (tal como flúor); pirimidin-5-il opcionalmente substituído; ou isoxazol-3-il opcionalmente substituído.

R₃ é hidrogênio ou flúor;

R₄ é hidrogênio, piridinil ou flúor;

R₅ é hidrogênio ou flúor;

R₆ e R₇ são, independentemente, hidrogênio ou metil; e

R₁₃ é hidrogênio ou flúor, em que

um dentre R₃, R₄, e R₅ não é hidrogênio.

[0133] Em certas formas de realização, o composto da Fórmula 1 é:

4-[(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 N-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino}fenil}metil) metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil] (3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-({[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(3-[(etilsulfonil)metilamino]metil)-5-fluorofenil [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 metil 4-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino}fenil)metil)piperazinacarboxilato;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;
 Metil 4-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;
 4-[(3-flúor-5-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

N-{5-flúor-3-[(5-metil-1,1-dioxo(1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;
 metil 4-[(2-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 4-({2-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;
 4-({3-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 metil 4-[(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)fenil](3-piridilamino)carboxamida; N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-{5-flúor-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{5-flúor-3-[(4-metil-3-oxopiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;

N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-flúor-5-(piperidilmetil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-((3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)piperazinil)metil]-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida;
 N-(3-[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]metil)-5-fluorofenil(3-piridilamino)carboxamida;
 (2S)-4-((5-flúor-3-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil)-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-[3-((3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil)piperazinil)metil]-5-fluorofenil][(6-metiletil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(3-[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]metil)-5-fluorofenil [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 (2S)-4-[(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino)fenil]metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil](3-piridilamino)carboxamida;
 N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{3-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperhidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{5-flúor-3-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-{3-[(3S)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}pirrolidinil]metil}-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-((3S)-3¹(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil]metil}-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-[(3S)-1-((3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil)pirrolidin-3-il]metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-{3-[(3S)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}

pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-((3S)-3-[(etilsulfonil)metilamino] pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-((3S)-1-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil] pirrolidin-3-il)metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-(5-flúor-3-[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-flúor-3-[4-(metilsulfonil)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino)carboxamida;
 N-(3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil]-5-fluorofenil) (pirimidin- 5ilamino)carboxamida;
 N-[3-((4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil)metil)-5-fluorofenil](pirimidin- 5ilamino)carboxamida;
 1-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperidina-4-carboxilato de metil;
 1-((3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil) piperidina-4-carboxilato de metil;
 4-[(3-flúor-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 N-[3-((4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil)metil)-5-fluorofenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;
 N-(3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil)-5-fluorofenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida;
 ({5-[(3R)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino} piperidil)metil]- 3fluorofenil} amino)-N-(3-piridil)carboxamida;
 {[5-((3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil)metil]-3-fluorofenil} amino}-N-(3-piridil)carboxamida;
 N-[(3R)-1-((5-flúor-3-[(N-(3-piridil)carbamoil)amino]fenil)metil)(3-piperidil)metoxi-N-metilcarboxamida;
 ({5-[(3R)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}

piperidil)metil]- 3fluorofenil} amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 {[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil)metil]-3-fluorofenil} amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 N-({(3R)-1-[(5-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil} amino}fenil)metil](3-piperidil))metoxi-N-metilcarboxamida;
 4-({3-flúor-5-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil)metil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil)(isoxazol-3-ilamino)carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil)metil}-5-fluorofenil](isoxazol-3-ilamino)carboxamida;
 N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil)metil}fenil)](6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil)metil}-5-fluorofenil)](6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}piperidil)metil]-5-fluorofenil]}(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil))metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-{1-[(3-flúor-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil))-N-metilacetamida;
 metil4-[(3-flúor-5-{[(2-metilpirimidin-5il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato;
 N-[5-flúor-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil)metil}fenil)](3-piridilamino)carboxamida;
 N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil)metil}-5-fluorofenil)](3-piridilamino)carboxamida;
 N-{3-[(4-{[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}piperidil)metil]-5-fluorofenil]}(3-piridilamino)carboxamida;
 N-[1-({3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil](4-piperidil)

]metoxi-N-metilcarboxamida;

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

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

metil}fenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

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

N-{3-[(4-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}

piperidil}metil]-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

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

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

metil](4-piperidil))-N-metilacetamida;

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]

carbonilamino}fenil}metil](4-piperidil))-N-metilcarboxamida;

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

(terc-butoxi)-N-{1-[(3-flúor-5-[(4-fluorofenil)amino]

carbonilamino}fenil}metil](4-piperidil))-N-metilcarboxamida;

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

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

4-({4-flúor-3-[(1,3-oxazol-2-ilamino)carbonilamino]

fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil;

4-[(4-flúor-3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino}

fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil;

4-[(4-flúor-3-[(2-metilpirimidin- 5il)amino]carbonilamino}

fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil;

4-[(4-flúor-3-[(1-metilpirazól-3-il)amino]

carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 Ácido 1-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxílico;
 Ácido 1-[(3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino}fenil]metil)piperidina-4-carboxílico;
 N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 4-[(4-flúor-3-[(pirimidin-5-ilamino)carbonilamino}fenil]metil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))etoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metil(metiletoxi)carboxamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metilacetamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metilpropanamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil))-2-metil-N-metilpropanamida;
 4-[(4-flúor-3-[(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(4-flúor-3-[(4-metil(1,3-oxazol-2-il))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(4-cloro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

(2S)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;
 (2S)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-2-(metoxirnetil)piperazinacarboxilato de etil;
 (2S)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metiletil;
 N-(5-[(3S)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil)-2-fluorofenil [(6-
 metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[(3S)-3-(metoximetil)-4-propanoilpiperazinil]metil)-2-fluorofenil [(6-
 metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[(3S)-3-(metoximetil)-4-(2-metilpropanoil)piperazinil]
 metil)-2-fluorofenil [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[(3S)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)
 pirrolidinil]metil)-2-fluorofenil[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[(3S)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)pirrolidinil]metil)-2-fluorofenil
 [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-((3S)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino] pirrolidinil]metil)-2-
 fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-((3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil] pirrolidin-3-il)-N-metilacetamida;
 N-((3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida;
 N-((3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-2-metil-N-metilpropanamida;
 N-(2-flúor-5-[[4-(metoxi-N-metilcarbonilamino)
 piperidil]metil]fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[[4-(etoxi-N-metilcarbonilamino)piperidil]metil]-2-fluorofenil)[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[2-flúor-5-([4-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]
 piperidil]metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil](4-piperidil))-N-metilacetamida;
 N-{1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil](4-piperidil))-N-metilpropanamida;
 N-{1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil](4-piperidil))-2-metil-N-metilpropanamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil] pirrolidin-3-il]-N-metilpropanamida;
 N-[(3R)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil] pirrolidin-3-il]-2-metil-N-metilpropanamida;
 N-[5-[(3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)metil]-2-fluorofenil] [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-[(1S,4S)-5-oxa-2-azabicyclo[2.2.1]hept-2-il)metil]-2-fluorofenil] [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-etoxi-N-metilcarboxamida;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metil(metiletoxi)carboxamida;
 4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de terc-butil;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metilacetamida;
 N-[2-flúor-5-(piperazinilmetil)fenil] [(6-metil(3-piridil))amino] carboxamida;
 (2R)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-[5-[(3R)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil]-2-fluorofenil] [(6-metil(3-piridil)) amino]carboxamida;

(2R)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metiletil]-2-(inetoximetil)piperazinacarboxilato de etil;
 (2R)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-2-(metlioximetil)piperazinacarboxilato de metiletil;
 N-(5-[(3R)-3-(metoximetil)-4-(metilsulfonil)piperazinil]
 metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-[(3S)-3-(metilamino)piperidil]metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metilpropanamida;
 N-[(3S)-1-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-2-metil-N-metilpropanamida;
 4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepinacarboxilato de terc-butil;
 N-(3-[(4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-5-fluorofenil)(3-
 piridilamino)carboxamida;
 4-[(4-flúor-3-[(piridazin-4-ilamino)carbonilamino]
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 N-(5-[(3R)-4-(etilsulfonil)-3-(inetoximetil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil) [(6-
 metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(5-flúor-3-[(4-(N-metilcarbamoil)piperidil]metil}fenil)(3-
 piridilamino)carboxamida;
 4-[(4-flúor-3-[(isoxazol-3-ilamino)carbonilamino]fenil}
 metil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-{3-[(1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)metil]-5-
 fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{5-[(1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-
 fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 4-[(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de metil;

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

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

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

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

4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]- 1,4-diazaperhidroepinacarboxilato de etil;

4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]- 1,4-diazaperhidroepinacarboxilato de metiletil;

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

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

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

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

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

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

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

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

4-[(2,4-diflúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

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

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

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

4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]-1,4-diazaperhidroepinacarboxilato de propil;

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4-[(2,4,5-triflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}
 metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 4-[3-(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)propil]piperazinacarboxilato de metil;
 (terc-butoxi)-N-{1-[(4-flúor-3-[(4-fluorofenil)amino]
 carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilcarboxamida;
 N-(2-flúor-5-[(4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(4-
 fluorofenil)amino]carboxamida
 4-[(3-[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-
 flúorfenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(3-[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-
 fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(3-[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-5-
 fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil;
 N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-ciano(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-ciano(3-
 piridil)) amino]carboxamida;
 [(6-ciano(3-piridil))amino]-N-(3-[(4-(etilsulfonil)piperazinil]
 metil}-5-fluorofenil)carboxamida;
 N-[2-flúor-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}
 metil)fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;
 N-[5-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(4-
 fluorofenil)amino]carboxamida;
 (3S)-3-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidinecarboxilato de terc-butil;
 (3S)-3-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidinecarboxilato de metil;

(3R)-3-[[4-flúor-3-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]metil]metilamino}pirrolidinecarboxilato de metil;
 4-[(2-metil-3-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2-cloro-5-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]metil]piperazinacarboxilato de metil;
 2-{4-[(3-flúor-5-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]metil]piperazinil} N,N- dimetilacetamida;
 4-[(3-[[6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino]-5-fluorofenil]metil]piperazinacarboxilato de etil;
 N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida;
 4-(3-{3-flúor-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}propil)piperazinacarboxilato de metil;
 N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida;
 4-[3-(3-flúor-5-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]propil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[3-(3-flúor-5-[[6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]propil]piperazinacarboxilato de metiletil;
 N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[3-(3-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}propil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;
 metil] 4-[3-(3-flúor-5-[[6-metoxi(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil]propil]piperazinacarboxilato;
 N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil) [(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida;

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

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

terc-butil (3R)-3-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]metilamino}pirrolidinecarboxilato;

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

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

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

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

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

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

4-[(3-[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;

4-[(3-[(6-ciano(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil;

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

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

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

4-[(2,6-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(4-cloro-2-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1R)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de terc-butil;
 4-[(1R)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1R)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(3-[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-
 fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(3-[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-
 fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil;
 [(6-acetil(3-piridil))amino]-N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}
 carboxamida;
 4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]metilamino}piperidinacarboxilato de metil;
 N-[5-([(1-acetil(4-piperidil)]metilamino)metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-([(1-(etilsulfonil)(4-piperidil)]metilamino)metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-([(2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino] etil}
 metilamino)metil]-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[5-([(2-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino] etil}metilamino)metil]-2-
 fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida;
 4-[(2-cloro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilaanino}-
 4(trifluorometil)fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))

amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de terc-butil;
 4-[(1S)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))
 amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(3-[(6-acetil(3-piridil))amino]carbonilamino}-4-
 fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 N-[2-flúor-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)
 amino]carboxamida;
 N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil] amino}metil)fenil]
 [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-[2-flúor-5-({metil[2-(metilamino)etil] amino}metil)fenil][(4-
 fluorofenil)amino]carboxamida;
 N-(2-[(4-flúor-3-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}
 fenil)metil]metilamino)etil) metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-(2-[(4-flúor-3-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}
 fenil)metil]metilamino)etil)-N-metilacetamida;
 4-[(2-ciano-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(3,4-diflúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 N-[2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino] etil} amino)metil]fenil][(4-
 fluorofenil)amino]carboxamida;
 N-[5-[(2-[(etilsulfonil)metilamino]etil]metilamino)metil]-2-fluorofenil][(4-
 fluorofenil)amino]carboxamida;
 N-[5-flúor-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)amino]
 carboxamida;
 N-(2-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]metilamino)etil) metoxi-N-metilcarboxamida;
 N-(2-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida;
 4-[(1S)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de terc-butil;
 N-[3-((1S)-1-piperaziniletil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]
 carboxamida;
 4-[(1S)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de etil;
 N-(3-((1S)-1-[4-(etilsulfonil)piperazinil] etil)fenil) [(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))
 amino]carboxamida;
 N-{2-flúor-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil} amino)metil]fenil}[(6-
 metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-{5-[(2-[(etilsulfonil)metilamino]etil)metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-
 metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 metil 4-[(1R)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil) etil]piperazinacarboxilato;
 4-[(1R)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-(5-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino)-1,2,3,4-
 tetraidronaftil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil;
 N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 (3R)-4-metil-3-[(3-[(6-metil(3-piridil))amino]

carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 (3S)-4-metil-3-[(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2,4-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 (terc-butoxi)-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) etil]carboxamida;
 N-[2-(2-aminoetil)(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)][(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 4-[(2,5-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 metoxi-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolil)) etil]carboxamida;
 {metoxi-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 (2-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) etil]carbonilamino}formiato de metil;
 (terc-butoxi)-N-metil-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) etil]carboxamida;
 [(6-metil(3-piridil))amino]-N-[2-[2-(metilamino)etil](5-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolil)} carboxamida;
 4-[2-(3-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[2-(3-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de etil;
 N-(3-{2-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[2-(5-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino)-2-1,2,3,4-
 tetraidroisoquinolil) etil] acetamida;
 N-[2-(2-[(dimetilamino)sulfonil]amino)etil](5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)
][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 N-(2-{2-[(dimetilamino)carbonilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil))

[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil) propil]piperazinacarboxilato de metil;

4-(4-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

indanil)piperazinacarboxilato de metil;

4-[3-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)propil]piperazinacarboxilato de terc-butil;

metoxi-N-metil-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]

carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) etil]carboxamida;

N-(2-{2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) [(6-

metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-[2-(2-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}etil)(5-1,2,3,4-

tetraidroisoquinolil)][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

(dimetilamino)-N-metil-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))

amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) etil]carboxamida;

N-metil-N-[2-(5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}(2-1,2,3,4-

tetraidroisoquinolil)) etil] acetamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(2-{3-[(fenilmetoxi)

carbonilamino]propil}(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil))carboxamida;

N-{2-[2-(dietilamino)etil}(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil))}[(6-metil(3-

piridil))amino]carboxamida;

N-[2-(3-[(dimetilamino)sulfonil]amino}propil)(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)

][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-{3-[(etilsulfonil)amino]propil}(5-1,2,3,4-tetraidroisoquinolil)) [(6-

metil(3-piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

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

piridil))amino]carboxamida;

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

piridil))amino]carboxamida;

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

aanino]carboxamida;

[(6-metil(3-piridil))amino]-N-(3-{2-[4(metilsulfonil)

piperazinil} etil}fenil)carboxamida;

4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;

N-(2-hidroxi-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil) [(6-metil(3-

piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[2-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil][(6-metil(3-piridil))

amino]carboxamida;

N-[2-flúor-3-(3-piperazinilpropil)fenil][(6-metil(3-piridil))

amino]carboxamida;

N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil} propil]-2-fluorofenil) [(6-metil(3-

piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil) propil]-2-fluorofenil][(6-metil(3-

piridil))amino]carboxamida;

4-[3-(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)propil]piperazinacarboxilato de etil;

4-[(3-{[(1-hidroxi-6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[(2-flúor-3-{[(1-hidroxi-6-metil(3-piridil))amino]

carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))

amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazinacarboxilato de

fenilmetil;

N-{3-[(3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil][(6-metil(3-

piridil))amino]carboxamida;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]

amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de terc-butil;

4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil;
 ({3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil} amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 {[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil] amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 [(3-[(4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil)-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 [(3-[(4-(etilsulfonil)piperazinil]metil)-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 [(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 (2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil] 2,6-dimetilpiperazinacarboxilato de metil;
 N-{3-[[[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil] [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;
 4-[(2-flúor-3-{[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2-flúor-3-{[(4-fluorofenil)amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino} indanil)piperazinacarboxilato de terc-butil;
 4-[(3-{[N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(3-{[N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2-flúor-3-{[N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)]carbamoil] amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2-flúor-3-{[N-(4-piridil)carbamoil]amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

[(3-{[4-(azetidinilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)
 amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;
 [(6-metil(3-piridil))amino]-N-(1-piperazinilindan-4-il)
 carboxamida;
 N-[1-(4-acetilpiperazinil)indan-4-il][(6-metil(3-piridil))amino]
 carboxamida;
 N-{1-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]indan-4-il}[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 [(6-metil(3-piridil))amino]-N-{1-[4-(metilsulfonil)piperazinil] indan-4-il}
 carboxamida;
 4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-
 2il)metil]piperazinacarboxilato de terc-butil;
 4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-2-
 il)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(4-{[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}indan-
 2il)metil]piperazinacarboxilato de etil;
 N-{2-[(4-acetilpiperazinil)metil]indan-4-il}[(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-(2-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]metil}indan-4-il) [(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-(2-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}indan-4-il) [(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 N-[2-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)indan-4-il][(6-metil(3-
 piridil))amino]carboxamida;
 (5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil]-
 3,5-dimetilpiperazinacarboxilato de terc-butil;
 (5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil] 3,5-
 dimetilpiperazinacarboxilato de metil;
 ({3-[(6S,2R)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil} amino)-N-
 (6-metil(3-piridil))carboxamida;

{(5S,3R)-4-[(2-flúor-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil]-3,5dimetilpiperazinil}-N,N- dimetilcarboxamida;

[(3-[(6S,2R)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazinil]metil)-2-fluorofenil]amino]-N(6-metil(3-piridil))carboxamida;

{[3-[(6S,2R)-4-(dimetilamino)sulfonil]-2,6-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil]amino}-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida;

N-[2-flúor-3-(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il)metil]fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

Ácido 2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} benzóico;

N-{2-flúor-3-[(3-metil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-{3-[(3-etil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida;

N-(2-flúor-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(4-piridilamino)carboxamida;

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

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de etil;

1-(3-((4-acetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(2-flúor-3-(3-(6-flúorpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

(3R,5S)-terc-butil 4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato;

1-(3-(((2R,6S)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-N,N,3,5-

tetrametilpiperazina-1-carboxamida;

(2S,6R)-benzil-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato;

1-(3-(((3S,5R)-3,5-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil;

(3R,5S)-metil 4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-3,5-dimetilpiperazina-1-carboxilato;

4-(2-flúor-3-(3-piridin-3-ilureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

(2S,6R)-metil 4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-2,6-dimetilpiperazina-1-carboxilato de metil;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-N,N-dimetilpiperazina-1-carboxamida;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida;

1-(3-((4-(etilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

1-(2-flúor-3-((4-(metilsulfonil)piperazin-1-il)metil)fenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

1-(3-((4-(azetidin-1-ilsulfonil)piperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

1-(3-(((2R,6S)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazin-1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(piridin-3-il) uréia;

(3R,5S)-4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)-N,N,3,5-tetrametilpiperazina-1-sulfonamida;

4-(2-flúor-3-(3-(isoxazol-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(4-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de etil;

4-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(2,6-diflúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(3,4-diflúor-5-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil) etil)piperazina-1-carboxilato de (S)-etil;

4-(1-(2-flúor-3-(3-(6-piridin-3-il)ureido)fenil) etil)piperazina-1-carboxilato de (S)-metil;

4-(2,5-diflúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil) propil)piperazina-1-carboxilato de metil;

4-(3-(2-flúor-3-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil) propil)piperazina-1-carboxilato de etil;

4-(3-(3-flúor-5-(3-(piridin-3-il)ureido)fenil) propil)piperazina-1-carboxilato de metil;

{3-flúor-5-[3-(6-metil- piridin-3-il)- ureido]- benzil}-metil- amida do ácido etanosulfônico;

{3-flúor-5-[3-(piridin-3-il)-ureido]-benzil}-metil-amida do ácido etanosulfônico;

1-[3-(4-acetil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(piridin-3-il)- uréia;

1-[3-Flúor-5-(4-metanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-fenil]-3-(piridin-3-il)- uréia;

1-{3-Flúor-5-[4-(2-metoxi-acetil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)- uréia;

1-{3-Flúor-5-[4-(propano-2-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)- uréia;

1-{3-Flúor-5-[4-(propano-1-sulfonil)-piperazin-1-ilmetil]-fenil}-3-(piridin-3-il)- uréia;

1-[3-(4-Etanosulfonil-piperazin-1-ilmetil)-5-flúor-fenil]-3-(2-metil- pirimidin-5-il) uréia;

Dimetilamida do ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(2-metil- pirimidin-5-il)- ureido]-

benzil}-piperazina-1-sulfônico;

metil éster do ácido 4-{3-Flúor-5-[3-(pirimidin-5-il)- ureido]- benzil}-piperazina-1-carboxílico;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)

piperidin-3-il)-N-meti-(N',N'dimetilamino)sulfonamida;

(S)-N-(1-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)benzil)piperidin-3-il)-N-mety-(N',N'-dimetilamino)sulfonamida;

(E)-N'-ciano-4-(3-flúor-5-(3-piridin-3-ilureido)benzil)-N,N- dimetilpiperazina-1-carboximidamida; ou

(S)-1-(3-(1-(4-acetilpiperazin-1-il) etil)fenil)-3-(6-metilpiridin-3-il) uréia.

[0134] Em certas formas de realização, o composto da Fórmula 1 é escolhido dentre:

Metil 4-[(3-flúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato;

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

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

4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[(3-[(6-metil-3-piridil)amino]carbonilamino}

fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

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

(2S)-4-[(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}

fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;

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

fenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida;

4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)

metil]piperazinacarboxilato de etil;

(2S)-4-[(4-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 metil]piperazinacarboxilato de metil;
 [(6-ciano-(3-piridil))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil)
 piperazinil]metil}-5-fluorofenil)carboxamida;
 4-[(2,6-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(5-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(3,4-diflúor-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(1S)-1-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)
 etil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(2,4-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]
 carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[(2,5-diflúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[3-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil) propil]piperazinacarboxilato de metil;
 4-[3-(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}
 fenil) propil]piperazinacarboxilato de etil;
 4-[(2-flúor-3-[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)
 metil]piperazinacarboxilato de etil;

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

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

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

(2S,6R)-4-[(2-flúor-3-{{(6-metil(3-piridil))amino} carbonilamino}fenil)metil] 2,6-dimetilpiperazinacarboxilato de metil;

4-[(2-flúor-3-{{(5-metilisoxazol-3-il)amino} carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[(2-flúor-3-{{(4-fluorofenil)amino} carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[(3-{{N-(6-ciano(3-piridil))carbamoil}amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[(3-{{N-(6-acetil(3-piridil))carbamoil}amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-[[2-flúor-3-{{N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)]carbamoil} amino}fenil]metil]piperazinacarboxilato de metil;

4-{{2-flúor-3-{{N-(4-piridil)carbamoil}amino}fenil}metil] piperazinacarboxilato de metil; e

N-(2-flúor-3-{{4-(metilsulfonil)piperazinil}metil}fenil)(4-piridilalino)carboxamida.

[0135] As entidades químicas descritas aqui são seletivas para e modulam o sarcômero cardíaco, e são úteis para se ligar a e/ou potencializar a atividade de miosina cardíaca, aumentando a taxa na qual a miosina hidrolisa ATP. Como usado aqui, "modular" significa aumentar ou diminuir a atividade de miosina, enquanto que "potencializar" significa aumentar a atividade. Foi também determinado nos compostos de teste representativos da presente invenção que sua administração pode também aumentar a força de contração na fibra de músculo cardíaco.

[0136] As entidades químicas, composições farmacêuticas e métodos da presente

invenção são usados para tratar doença cardíaca, incluindo, mas não limitada a insuficiência cardíaca congestiva aguda (ou descompensada), e insuficiência cardíaca congestiva crônica; particularmente doenças associadas com disfunção cardíaca sistólica. Utilidades terapêuticas adicionais incluem a administração para estabilizar a função cardíaca em pacientes aguardando um transplante de coração, e para ajudar um coração parado ou vagaroso na retomada de sua função normal com o uso de uma bomba de desvio.

[0137] A hidrólise de ATP é empregada por miosina no sarcômero para produzir força. Portanto, um aumento na hidrólise de ATP corresponderia a um aumento na força ou na velocidade da contração do músculo. Na presença de actina, a atividade de ATPase de miosina é estimulada > 100 vezes. Assim, a hidrólise de ATP não somente mede a atividade enzimática da miosina, mas também sua interação com o filamento de actina. Um composto que modula o sarcômero cardíaco pode ser identificado por um aumento ou diminuição na taxa de hidrólise de ATP por miosina, em certas formas de realização, exibindo um aumento de 1,4 vezes nas concentrações menores que 10 μM (tais como menores que 1 μM). Os ensaios para tal atividade podem empregar miosina de uma fonte humana, embora miosina de outros organismos seja usualmente usada. Os sistemas que modelam o papel regulador de cálcio na ligação da miosina ao filamento fino decorado são também usados.

[0138] Alternativamente, uma preparação de sarcômero bioquimicamente funcional pode ser usada para determinar a atividade de ATPase in vitro, por exemplo, como descrito no Pedido de No. de Série 09/539.164, depositado em 29 de março de 2000. O comportamento bioquímico funcional do sarcômero, incluindo sensibilidade a cálcio de hidrólise de ATPase, pode ser reconstituído pela combinação de seus componentes individuais purificados (particularmente incluindo seus componentes regulatórios e miosina). Outra preparação funcional é o ensaio de motilidade in vitro. Ela pode ser realizada pela adição de um composto de teste a uma lâmina ligada a miosina e observando a velocidade dos filamentos de actina deslizando sobre a superfície de vidro coberta com miosina (Kron SJ. (1991) *Methods Enzymol.* 196:399-

416).

[0139] A taxa in vitro de hidrólise de ATP se correlaciona com a atividade de potencialização de miosina, que pode ser determinada pelo monitoramento da produção de ADP ou fosfato, por exemplo, como descrito no Pedido de No. de Série 09/314.464, depositado em 18 de maio de 1999. A produção de ADP podem também ser monitorada pela copulação da produção de ADP para oxidação de NADH (usando as enzimas piruvato quinase e lactato desidrogenase) e monitorando o nível de NADH por absorbância ou fluorescência (Greengard, P., Nature 178 (Part 4534) : 632-634 (1956); Mol Pharmacol 1970 Jan;6(1) :31-40). A produção de fosfato pode ser monitorada usando nucleosídeo fosforilase de purina para acoplar a produção de fosfato à clivagem de um análogo de purina, que resulta em uma mudança na absorbância (Proc Natl Acad Sci U S A 1992 Jun 1;89(11) :4884-7) ou fluorescência (Biochem J 1990 Mar 1;266(2) :611-4). Embora uma única medição possa ser empregada, geralmente múltiplas medições da mesma amostra em diferentes tempos vão ser tiradas para determinar a taxa absoluta da atividade da proteína; tais medições têm maior especificidade, particularmente na presença de compostos de teste que têm propriedades de absorbância ou fluorescência similares com aquelas da leitura enzimática.

[0140] Os compostos de teste podem ser avaliados em um modo altamente paralelo usando placas multi-poço pela colocação dos compostos individualmente nos poços ou os testando em misturas. Os componentes de ensaio incluindo o complexo de proteína alvo, as enzimas e substratos de acoplamento, e ATP podem ser adicionados aos poços e a absorbância ou fluorescência de cada poço da placa pode, ser medidas com uma leitura de placa.

[0141] Um método usa um formato de placa com 384 poços e um volume de reação de 25 µl. Um sistema de enzima acoplado a piruvato quinase/lactato desidrogenase (Huang TG e Hackney DD. (1994) J Biol Chem 269(23) :16493-16501) é usado para medir a taxa de hidrólise de ATO em cada poço. Como será apreciado por aqueles versados na técnica, os componentes de ensaio são adicionados em tampões e reagentes. Como os métodos delineados aqui permitem

medições cinéticas, os períodos de incubação são otimizados para dar sinais de detecção adequados sobre o fundamento. O ensaio é feito em tempo real, dando as cinéticas de hidrólise de ATP, que aumenta a relação de sinal para ruído da amostra.

[0142] A modulação de ATPase de fibra muscular cardíaca e/ou força de contração pode também ser medida usando fibras cardíacas permeabilizadas detergentes (também referidas como fibras cardíacas cobertas de pele) ou miofibrilas (fragmentos musculares sub-celulares), por exemplo, como descrito por Haikala H, et al (1995) J Cardiovasc Farmacol 25(5) :794-801. As fibras cardíacas cobertas de pele retêm sua organização sarcomérica intrínseca, mas não retêm todos os aspectos de ciclização de cálcio celular, este modelo oferece duas vantagens: primeira, a membrana celular não é uma barreira à penetração do composto, e segunda, concentração de cálcio é controlada. Portanto, qualquer aumento na ATPase ou na força de contração é uma medição direta do efeito dos compostos de teste nas proteínas sarcoméricas. As medições de ATPase são feitas usando métodos descritos acima. As medições de tensão são feitas pela montagem de uma extremidade da fibra muscular a um poste estacionário e a outra extremidade a um transdutor que pode medir força. Após o estiramento da fibra para remover folga, o transdutor de força grava a tensão aumentada quando a fibra começa a contrair. Esta medição é chamada a tensão isométrica, uma vez que a fibra não é deixada encurtar. A ativação da fibra muscular permeabilizada é realizada pela sua colocação em uma solução de cálcio tamponada, seguida pela adição do composto de teste ou controle. Quando testadas desta maneira, as entidades químicas descritas aqui causaram um aumento na força nas concentrações de cálcio associadas com a atividade de contração fisiológica, mas muito pouco aumento da força em tampão de relaxamento em concentrações de cálcio baixas ou na ausência de cálcio (o ponto de dados de EGTA).

[0143] A seletividade para o sarcômero cardíaco e miosina cardíaca pode ser determinada substituindo-se os componentes de sarcômero não-cardíacos e miosina em um ou mais dos ensaios descritos acima e comparando os resultados obtidos

contra aqueles obtidos usando os equivalentes cardíacos.

[0144] Uma capacidade da entidade química para aumentar a taxa de ATPase observada em um ensaio de sarcômero reconstituído in vitro ou monofibrila pode resultar da taxa de conversão aumentada de miosina S1 ou, alternativamente, sensibilidade aumentada de um filamento de actina decorado na ativação de Ca^{2+} . Para distinguir entre estes dois modos de ação possíveis, o efeito da entidade química na atividade de ATPase de S1 com filamentos de actina não decorados é inicialmente medido. Se um aumento da atividade for observado, o efeito da entidade química no aparelho regulatório responsivo a Ca pode ser desprovido. Um segundo ensaio mais sensível pode ser empregado para identificar as entidades químicas cujo efeito de ativação na miosina S1 é aumentado na presença de uma actina decorada (comparada aos filamentos de actina pura). Neste segundo ensaio, as atividades de S1 cardíaca e S1 de esqueleto em filamentos de cadeia regulados cardíacos e de esqueleto (em todas as 4 permutas) são comparadas.

[0145] A avaliação inicial da atividade in vivo pode ser determinada em modelos celulares da capacidade de contração de miócito, e.g., como descrito por Popping S, et al ((1996) Am. J. Physiol. 271: H357-H364) e Wolska BM, et al ((1996) Am. J. Physiol. 39:H24-H32). Uma vantagem do modelo de miócito é que os sistemas componentes que resultam em alterações na capacidade de contração podem ser isolados e o(s) sítio(s) principal(is) de ação determinado(s). As entidades químicas com atividade celular (por exemplo, selecionando as entidades químicas tendo o seguinte perfil: > 120% de aumento no encurtamento fracional sobre basal em 2 μM , ou resultam em alteração no comprimento diastólico (< 5% de alteração)) podem então ser avaliadas em modelos de órgão completo, tais como o modelo de Coração Isolado (Langendorff) de função cardíaca, in vivo usando ecocardiografia ou medições hemodinâmicas invasivas, e em modelos de insuficiência cardíaca baseadas em animal, tais como o modelo de Oclusão de Artéria Coronariana Esquerda de Rato. Finalmente, a atividade para tratamento de doença cardíaca é demonstrada em ensaios clínicos humanos, controlados por placebo, cegos.

[0146] As entidades químicas descritas aqui são administradas em uma dosagem

terapeuticamente eficaz, e.g., uma dosagem suficiente para fornecer tratamento para os estados de doença previamente descritos. Embora os níveis de dosagem em humanos ainda tenham que ser otimizados para as entidades químicas descritas aqui, geralmente, uma dose diária é de cerca de 0,05 a 100 mg/kg de peso corporal; em certas formas de realização, de cerca de 0,10 a 10,0 mg/kg de peso corporal, e em certas formas de realização, de cerca de 0,15 a 1,0 mg/kg de peso corporal. Assim, para a administração a uma pessoa de 70 kg, em certas formas de realização, a faixa de dosagem seria de cerca de 3,5 a 7000 mg por dia; em certas formas de realização, de cerca de 7,0 a 700 mg por dia, e, em certas formas de realização, de cerca de 10,0 a 100,0 mg por dia. A quantidade de entidade química administrada vai, naturalmente, ser dependente do indivíduo e do estado da doença que está sendo tratada, da severidade da aflição, da maneira e da programação de administração e do julgamento do médico que prescreve; por exemplo, uma faixa de dose provável para a administração oral seria de cerca de 70 a 700 mg por dia, enquanto que, para a administração intravenosa, uma faixa de dose provável seria de cerca de 70 a 700 mg por dia, dependendo da farmacocinética do composto.

[0147] A administração das entidades químicas descritas aqui pode ser via qualquer dos modos de administração aceitos para agentes que servem utilidades similares que incluem, mas não estão limitados a, oralmente, sublingualmente, subcutaneamente, intravenosamente, intranasalmente, topicamente, transdermicamente, intraperitonealmente, intramuscularmente, intrapulmonarmente, vaginalmente, retalmente, ou intraocularmente. As administrações oral e parenteral são costumeiras no tratamento das indicações que são o objeto da presente invenção.

[0148] As composições farmacologicamente aceitáveis incluem formas de dosagem de sólido, semi-sólido, líquido e aerossol, tais como, e.g., tabletes, cápsulas, pós, líquidos, suspensões, supositórios, aerossóis, ou semelhantes. As entidades químicas também podem ser administradas em formas de dosagem de liberação controlada ou prolongada, incluindo injeções de depósito, bombas osmóticas, pílulas, emplastos transdérmicos (incluindo eletro-transporte), e

semelhantes, para uma administração pulsada, cromometrada e/ou prolongada em uma taxa predeterminada. Em certas formas de realização, as composições são providas nas formas de dosagem unitária para administração simples de uma dose precisa.

[0149] As entidades químicas descritas aqui podem ser administradas sozinhas ou mais tipicamente em combinação com um carreador, excipiente farmacologicamente aceitável ou semelhante (e.g., manitol, lactose, amido, estearato de magnésio, sacarina de sódio, talco, celulose, croscarmellose de sódio, glicose, gelatina, sacarose, carbonato de magnésio, e semelhantes). Se desejado, a composição farmacêutica pode também conter menores quantidades de substâncias auxiliares não-tóxicas, tais como agentes umectantes, agentes emulsificantes, agentes solubilizantes, agentes de tamponamento de pH e semelhantes (e.g., acetato de sódio, citrato de sódio, derivados de ciclodextrina, monolaurato de sorbitano, acetato de trietanolamina, oleato de trietanolamina, e semelhantes). Geralmente, dependendo do modo de administração pretendido, a composição farmacêutica vai conter cerca de 0,005 a 95%; em certas formas de realização, de cerca de 0,5 a cerca de 50% em peso da entidade química. Os métodos atuais de preparação de tais formas de dosagem são conhecidos, ou vão ser aparentes, para aqueles versados na técnica; por exemplo, ver Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Company, Easton, Pensilvânia.

[0150] Em adição, as entidades químicas descritas aqui podem ser co-administradas com, e as composições farmacêuticas podem incluir outros agentes medicinais, agentes farmacêuticos, adjuvantes, e semelhantes. Os agentes ativos adicionais adequados incluem, por exemplo: terapias que retardam a progressão de insuficiência cardíaca por regulação para baixo de estimulação neuro-hormonal do coração e tentativa de evitar remodelamento cardíaco (e.g., inibidores de ACE ou β -bloqueadores); terapias que melhoram a função cardíaca por estimulação da capacidade de contração (e.g., agentes inotrópicos positivos, tais como dobutamina agonista β -adrenérgico ou a milrinona de inibidor de fosfodiesterase); e terapias que reduzem pré-carga cardíaca (e.g., diuréticos, tais como furosemida). Outros agentes

ativos adicionais incluem vasodilatadores, digitoxina, anti-coagulantes, antagonistas mineralocorticóides, bloqueadores de receptor de angiotensina, nitroglicerina, outros inotropos, e qualquer outra terapia usada no tratamento de insuficiência cardíaca.

[0151] Em certas formas de realização, as composições vão ter a forma de uma pílula ou tablete e assim a composição vai conter, juntamente com o ingrediente ativo, um diluente tal como lactose, sacarose, fosfato de dicálcio, ou semelhantes; um lubrificante, tal como estearato de magnésio ou semelhante; e um aglutinante tal como amido, goma acácia, polivinilpirrolidona, gelatina, celulose, derivados de celulose ou semelhantes. Em outra forma de dosagem sólida, um pó, marume, solução ou suspensão (e.g., em carbonato de propileno, óleos vegetais ou triglicerídeos) é encapsulado em uma cápsula de gelatina.

[0152] As composições administráveis farmacêuticamente aceitáveis líquidas podem, por exemplo, ser preparadas por dissolução, dispersão, etc. pelo menos de uma entidade química e adjuvantes farmacêuticos opcionais em um carreador (e.g., água, solução salina, dextrose aquosa, glicerol, glicóis, etanol, ou semelhantes) para formar uma solução ou uma suspensão. Os injetáveis podem ser preparados em formas convencionais, ou como soluções ou suspensões líquidas, como emulsões, ou em formas sólidas adequadas para a dissolução ou suspensão em líquido antes da injeção. A percentagem de entidades químicas contidas em tais composições parenterais é altamente dependente da sua natureza específica, bem como da atividade das entidades químicas e da necessidade do indivíduo. Contudo, as percentagens do ingrediente ativo de 0,01 a 10% em solução são empregáveis, e serão maiores se a composição for um sólido que vai ser subsequentemente diluído em até as percentagens acima. Em certas formas de realização, a composição vai compreender 0,2-2% do agente ativo em solução.

[0153] As composições farmacêuticas das entidades químicas descritas aqui podem ser administradas ao trato respiratório como um aerossol ou solução para um nebulizador, ou como um pó microfino para insuflamento, sozinho ou em combinação com um carreador inerte tal como lactose. Em tal caso, as partículas da composição farmacêutica têm diâmetros menores que 50 microns, em certas formas

de realização, menores que 10 microns.

[0154] Geralmente, para empregar as entidades químicas descritas aqui em um método de triagem para ligação de miosina, a miosina é ligada a um suporte e um composto da presente invenção é adicionado ao ensaio. Alternativamente, as entidades químicas descritas aqui podem ser ligadas ao suporte e a miosina adicionada. As classes dos compostos dentre os quais novos agentes de ligação podem ser procurados incluem anticorpos específicos, agentes de ligação não-naturais identificados em buscas em bibliotecas químicas, análogos de peptídeo, etc. De interesse particular são ensaios de triagem para agentes candidatos que têm uma baixa toxicidade para células humanas. Uma grande variedade de ensaios pode ser usada para este propósito, incluindo ensaios de ligação proteína-proteína in vitro rotulados, ensaios de desvio de mobilidade eletroforéticos, imunoenaios para a ligação de proteína, ensaios funcionais (ensaio de fosforilação, etc.) e semelhantes. Ver, e.g., a Patente U.S. 6.495.337, incorporada aqui como referência.

[0155] Os seguintes exemplos servem para descrever mais completamente a maneira de uso da presente invenção. É entendido que estes exemplos não limitam, de forma alguma, o real escopo da presente invenção, mas, ao invés, são apresentados para propósitos ilustrativos. Todas as referências citadas aqui são incorporadas aqui como referência por completo.

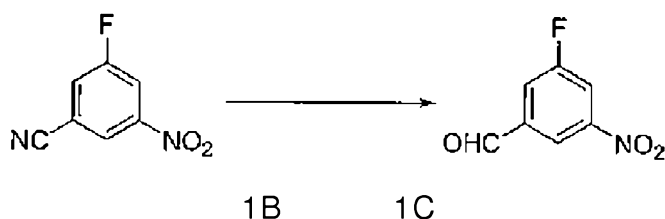
Exemplo 1 Etapa 1



[0156] A uma solução de 1,0 eq 1A em DMF seco (0,37 M) foi adicionado $\text{Zn}(\text{CN})_2$ (0,92 eq) e $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (0,058 eq). A mistura de reação foi purgada com nitrogênio e aquecida a 80 °C durante a noite. Um adicional de 0,023 eq de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ foi então adicionado, e a reação foi aquecida por outras 6 h. A mistura de reação foi então resfriada até a RT, diluída com 15 volumes de EtOAc (com base em 1A) e a camada orgânica foi lavada 3 vezes com água e uma vez com salmoura. A

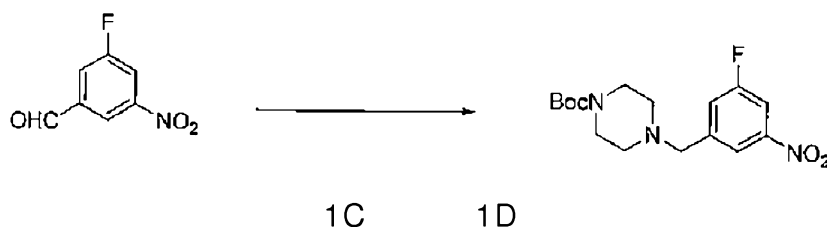
camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada. Purificação por cromatografia sobre sílica gel usando 10% Et_2O /hexano como o eluente forneceu 1B como um sólido (90%).

Exemplo 1 Etapa 2 F



[0157] À solução de 1,0 eq 1B em Et_2O seco (0,06 M) at 0°C foi adicionada em gotas uma solução de hidreto de diisobutillítioalumínio (1,1 eq, 1,0 M em hexanos) por seringa. A solução resultante foi mantida a 0°C durante a noite. A mistura de reação foi adicionada a uma mistura de gelo e ácido acético glacial. A mistura de reação foi então diluída com acetato de etil, e a camada aquosa foi extraída com acetato de etil duas outras vezes. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas duas vezes com bicarbonato de sódio saturado, e uma vez com salmoura. As camadas orgânicas foram então secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo. Purificação sobre sílica gel usando 10% EtOAc /hexanos como o eluente produziu um sólido amarelo (100%) como uma mistura 80:20 de 1C:1B.

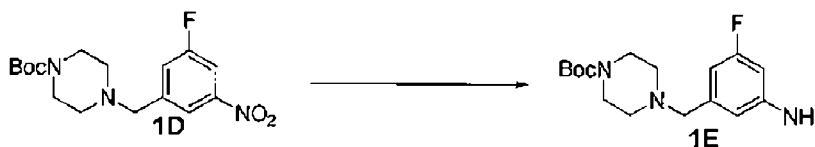
Exemplo 1 Etapa 3



[0158] À pasta resfriada (0°C) de uma mistura 80:20 de 1C:1B (1,0 eq) e boc-piperazina (cerca de 2 eq) em a mistura de HOAc e DCM (4.8 M boc-piperazina em 1:1,4 v/v HOAc/DCM) foi adicionado triacetoxiboroidreto de sódio como um sólido durante cerca de 5 minutos. A reação foi deixada aquecer até a RT e agitada por duas horas. A mistura de reação foi extinta com bicarbonato de sódio saturado e diluída com acetato de etil. As camadas foram separadas e a camada aquosa foi

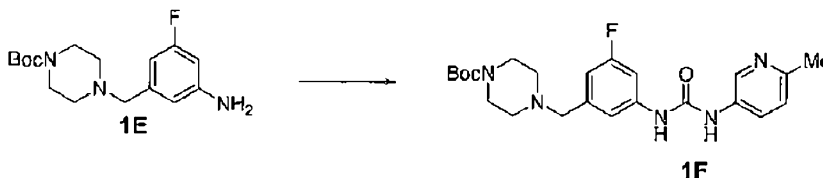
lavada três vezes com acetato de etil. As camadas orgânicas foram combinadas e lavadas com salmoura, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas in vacuo. Purificação por cromatografia sobre sílica gel usando 50% de acetato de etil/hexanos como o eluente forneceu 1D (67.7%) como um óleo amarelo.

Exemplo 1 Etapa 4



[0159] Uma mistura de 1,0 eq de 1D, e uma quantidade catalítica de 10% Pd/C (aproximadamente 10 p/p %) em MeOH (cerca de 0,6 M 1D em MeOH) foi agitada sob uma atmosfera de H₂ a 344,7 kPa por 45 min. Após a substituição da atmosfera de H₂ com N₂, a mistura de reação foi filtrada através de termo diatomácea e a termo diatomácea lavada com MeOH. A concentração do MeOH resultou no isolamento de 1E.

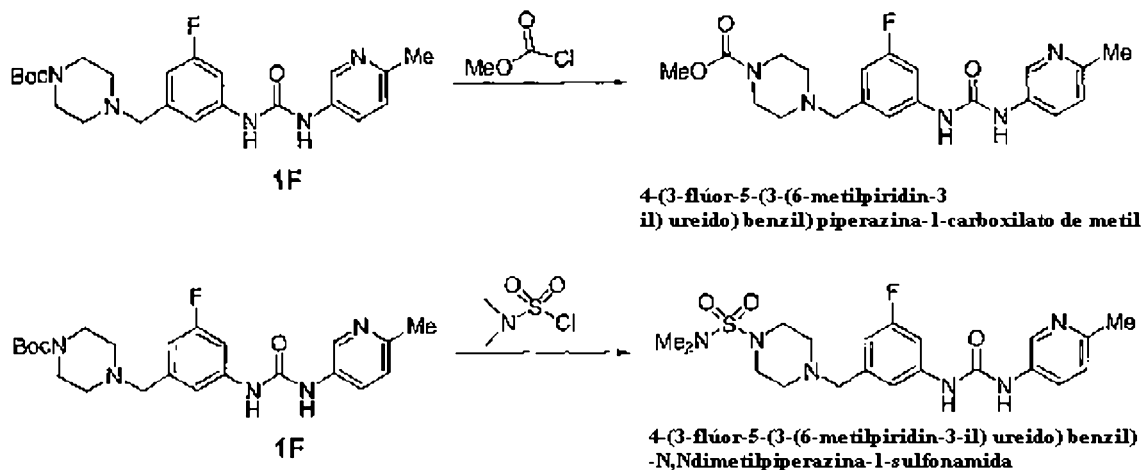
Exemplo 1 Etapa 5



[0160] A uma solução de anilina 1E (1,0 eq) em DCM seco (cerca de 0,1 M de 1E em DCM) à RT sob atmosfera de N₂ foi adicionada a 2-metil-5-isocianatopiridina (leve excesso, cerca de 1,2 eq) por seringa. A mistura foi agitada por 1 hora. A uma mistura de reação foram adicionados sequencialmente acetato de etil e bicarbonato de sódio saturado aquoso. As camadas foram separadas e a camada orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ sat. e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada in vacuo.

[0161] A purificação por cromatografia sobre sílica gel usando 5% de metanol/DCM como o eluente forneceu 1F.

Exemplo 1 Etapas 6 e 7



[0162] A uma solução de 1,0 eq de 1F em CH₂Cl₂ (cerca de 0,14 M de 1F em DCM) foram adicionados aproximadamente 200 eq de ácido trifluoroacético (THFA). A mistura de reação foi agitada por 30 min e concentrada. O resíduo resultante foi dissolvido em EtOAc (cerca de 1,6 vezes o volume da mistura de reação) e lavada sequencialmente com NaOH 3N (2 vezes) e salmoura. A camada orgânica foi seca (NaSO₄) e concentrada para fornecer a base livre desejada que foi usada sem outra purificação.

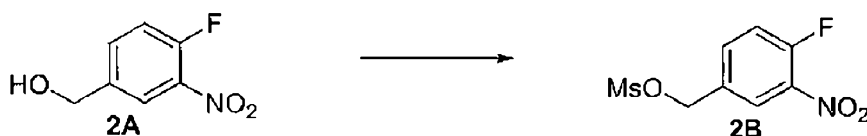
[0163] A uma solução da base livre acima (1,0 eq) e DIPEA (1,2 eq) em THF seco (cerca de 0,2 M de base livre em THF) foi adicionado cloroformiato de metil(1,1 eq) por seringa e a mistura resultante agitada por 1 h. À mistura foi adicionado bicarbonato de sódio aquoso seguido por acetato de etil. A camada orgânica foi separada e lavada duas vezes com bicarbonato de sódio aquoso e uma vez com salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas uma vez com acetato de etil. As camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo. Purificação por cromatografia sobre sílica gel usando 5% MeOH/DCM como o eluente forneceu 4-(3-fluor-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil. MS 402 (M+H).

[0164] A uma solução da base livre acima (1,0 eq) e DIPEA (1,2 eq) em THF seco (cerca de 0,2 M base livre em THF) foi adicionado cloreto de dimetilsulfamioil (1,1 eq) por seringa. Após poucas horas, a reação estava completa. A mistura foi extinta com bicarbonato de sódio aquoso, diluída com acetato de etil, e lavada duas

vezes com bicarb. e uma vez com salmoura. As camadas aquosas combinadas foram extraídas uma vez com acetato de etil, e as camadas orgânicas combinadas foram secas sobre sulfato de sódio, filtradas e concentradas in vacuo.

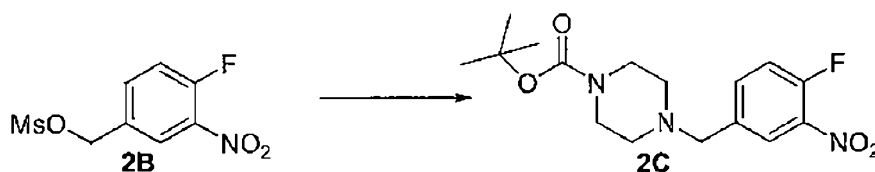
[0165] Purificação por cromatografia sobre sílica gel usando 5% de MeOH/DCM como o eluente forneceu 4-(3-flúor-5-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)-N,N-dimetilpiperazina-1-sulfonamida. MS 451 (M+H).

Exemplo 2 Etapa 1



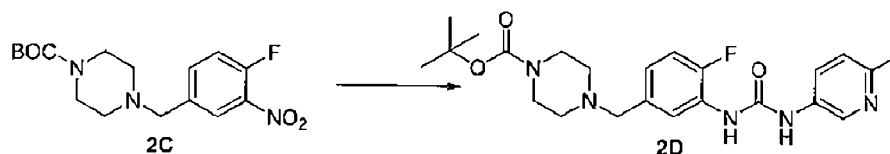
[0166] A 1,0 eq de (4-flúor-3-nitro-fenil)-metanol (2A) em THF (cerca de 1M de 2A em THF) e (cerca de 1,1 eq) de piridina foi adicionado aproximadamente 1,1 eq de cloreto de metanosulfonil. A mistura foi agitada durante a noite à temperatura ambiente e então concentrada. O resíduo foi purificado usando cromatografia por vaporização sobre sílica com 10%-50% EtOAc/hexanos como o eluente para produzir o 4-flúor-3-nitro-benzil éster do ácido metanosulfônico (2B)(57%).

Exemplo 2 Etapa 2



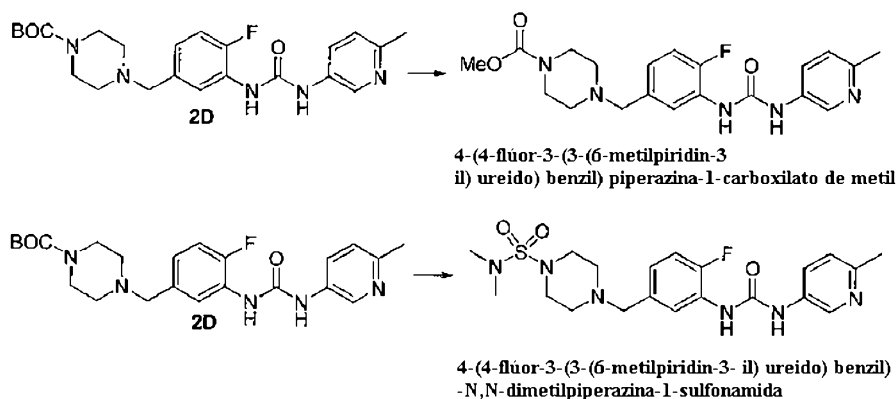
[0167] A 1,0 eq de 4-flúor-3-nitro-benzil éster do ácido metanosulfônico (2B) em DMF (cerca de 0,6 M 2B em DMF) foi adicionado cerca de 1,05 eq de TEA e cerca de 1,0 eq de piperazina-1-carboxilato de t-butil. A mistura foi agitada por 30 min à temperatura ambiente, diluída com EtOAc, lavada com uma solução de NH₄Cl, seca (Na₂SO₄) e evaporada. Purificação por cromatografia por vaporização sobre sílica com 50% de EtOAc/hexanos como o eluente produziu terc-butil éster do ácido 4-(4-flúor-3-nitro-benzil)-piperazina-1- carboxílico (2C).

Exemplo 2 Etapa 3



[0168] Terc-butil éster do ácido 4-(4-Flúor-3-nitro-benzil)-piperazina-1-carboxílico (2C, 1,0 eq) em metanol (cerca de 0,2 M de 2C em MeOH) foi tratado com catalítico $\text{Pd}(\text{OH})_2/\text{C}$ sob hidrogênio a 413,7 kPa durante a noite. A mistura foi filtrada através de termo diatomácea e concentrada até um óleo. Este óleo foi dissolvido em THF e tratado com aproximadamente 1,05 eq de 6-metilpiridina-3-isocianato. Após agitação a 50°C por 30 min, a mistura foi concentrada. O resíduo foi purificado por HPLC em fase reversa para produzir terc-butil éster do ácido 4-{4-flúor-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-benzil}-piperazina-1-carboxílico (2D).

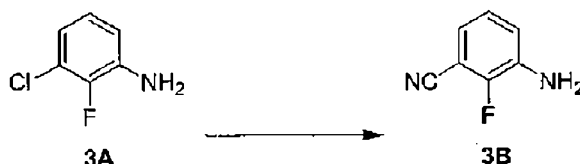
Exemplo 2, Etapas 4 e 5



[0169] A 1,0 eq de terc-butil éster do ácido 4-{4-flúor-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-benzil}piperazina-1-carboxílico (2D) em MeOH (cerca de 0,1 M de 2D em MeOH) foram adicionados 2 volumes de HCl em dioxano (4 N) e a mistura de reação agitada a 50°C por 15 min e evaporada até um sólido. O sólido foi combinado com DCM e tratado com aproximadamente 5 eq de TEA e dividido em 3 porções iguais da mistura de reação A. Uma porção da mistura de reação A foi tratada com 1,2 eq de cloreto de metil carbonil e agitada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e purificada por HPLC em fase reversa para produzir metil éster do ácido 4-{4-flúor-3-[3-(6-metil-piridin-3-il)-ureido]-benzil}-piperazina-1-carboxílico. MS 402 (M+H). Uma segunda porção da mistura de reação A foi tratada com 1,2 eq de

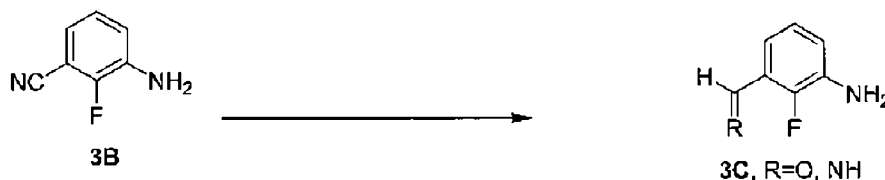
cloreto de dimetilsulfamoiil e agitada durante a noite. A mistura resultante foi concentrada e purificada por HPLC em fase reversa para produzir dimetilamida do ácido 4-{4-flúor-3-[3-(6-metilpiridin-3-il)-ureido]-benzil}-piperazina-1-sulfônico. MS 451 (M+H).

Exemplo 3 Etapa 1



[0170] Um frasco de fundo redondo foi carregado com 1 eq de 3-cloro-2-fluoroanilina (3A), 1-metil-2-pirrolidinona (cerca de 1,5 M 3A em NMP), 2.2 eq de cianeto de sódio, e 1,35 eq de brometo de níquel(II) a RT sob Na. A concentração foi repartida pela introdução de NMP adicional sob N₂ e a solução foi suavemente aquecida a 200 ± 5 °C e agitada por 4 dias sob N₂. A mistura de reação foi deixada resfriar até a temperatura ambiente. A mistura de reação foi diluída com 30 volumes de terc-butil metil éter (MTBE) e filtrada através de celite. O bloco de celite foi então enxaguado com 10 volumes de MTBE. Os orgânicos foram lavados com 40 volumes de salmoura, 2 x 40 volumes de água e 40 volumes de salmoura. Os orgânicos combinados foram secos sobre sulfato de sódio e concentrados para produzir um sólido marrom, que foi seco sob vácuo (~101,6 kPa) a 40 °C por 8 horas para produzir o composto da Fórmula 3B (71% de rendimento).

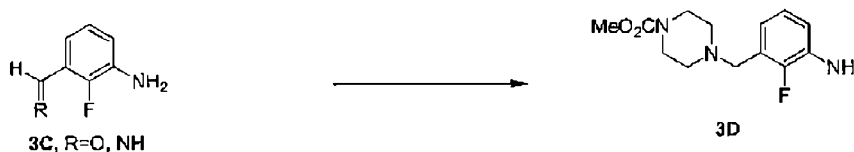
Exemplo 3 Etapa 2



[0171] Uma solução de 3B em diclorometano (cerca de 1,5 M de 3B em DCM) à RT sob mistura de nitrogênio foi resfriada até ~0 °C, e 2,0 eq de 1M de hidreto de diisobutillítioalumínio (DIBALH) em DCM foi adicionado em gotas durante ~3,5 horas, mantendo uma temperatura de reação interna < 0 °C. No término da adição de DiBALH, a mistura de reação foi adicionada em gotas com agitação vigorosa a uma

solução resfriada ($\sim 0^{\circ}\text{C}$) de 40 volumes de 15% sal de Rochelle e 10 volumes de DCM, mantendo a temperatura de reação interna abaixo de 10°C . O frasco foi enxaguado com 10 volumes de DCM e a mistura foi deixada aquecer à temperatura ambiente e agitada por 4 horas. As camadas foram separadas, e as camadas aquosas foram extraídas de volta com 20 volumes de DCM. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 20 volumes de água. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e concentrada para produzir uma espuma marrom, que foi seca sob vácuo ($\sim 101,6\text{ kPa}$) a RT para produzir 3C (92% de rendimento).

Exemplo 3 Etapa 3



Etapas 3A/B:

[0172] Uma solução 1 eq de 3C, tetraidrofurano (cerca de 1,4 M de 3C em THF) e 1,05 eq de piperazina-1-carboxilato de metil e foi deixada agitar à temperatura ambiente por 3 horas. À mistura de reação foi adicionado 1,5 eq de triacetoxiboroidreto de sódio em porções durante ~ 40 min, mantendo a temperatura de reação interna abaixo 45°C . A mistura de reação foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. À mistura de reação foram adicionados 5 volumes de água em gotas, durante 1 hora, mantendo a temperatura de reação interna abaixo de 30°C . Acetato de etil (EtOAc, 5 volumes) foi então adicionado, e as camadas foram separadas. As camadas aquosas foram extraídas novamente com 5 volumes de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com bicarbonato de sódio saturado e bicarbonato de sódio sólido foi adicionado como necessário para levar o pH para 8 (papéis pHidrion). As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada com 5 volumes de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio e carvão ativado foi adicionado na etapa de secagem. Os orgânicos foram filtrados através de celite e o bloco de celite foi enxaguado 4 vezes com EtOAc. Os orgânicos foram concentrados e secos durante a noite no rotavap ($\sim 101,6\text{ kPa}$ à RT) para produzir um óleo âmbar-marrom.

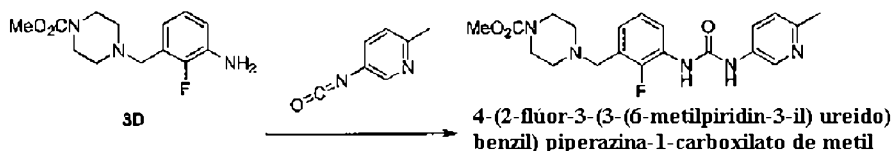
Etapa 3C:

[0173] Todos os cálculos são baseados na quantidade de 3C (R= O).

[0174] A 3 volumes de metanol (com base em 3C, R=O) sob N₂ em um banho de gelo/salmoura/acetona foram adicionados 3 eq de cloreto de acetil em gotas durante 3 horas, mantendo a temperatura de reação interna abaixo 0°C. A solução foi então agitada por um adicional de 1 hora abaixo 0°C. Uma solução de 1,0 eq de 3D não purificado (das Etapas 3A/3B acima) em MeOH (cerca de 3,6 M com base em 3C, R=O) foi adicionada em gotas durante 30 min, mantendo a temperatura de reação interna abaixo de 15°C. A reação foi deixada aquecer à temperatura ambiente durante a noite. Os sólidos foram filtrados no dia seguinte e enxaguados com 2 x 0,5 volumes de MeOH, 5 volumes de 1:1 terc-butil metil éter (MTBE) :MeOH, e 5 volumes de MTBE.

[0175] Os sólidos foram então colocados em 5 volumes de EtOAc e bicarbonato de sódio saturado e bicarbonato de sódio sólido foram adicionados como necessário para levar o pH da camada aquosa para 8 (papéis pHidrion). As camadas foram separadas, e a camada aquosa foi extraída com 5 volumes de EtOAc. As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 5 volumes de salmoura, secas sobre sulfato de sódio, e concentradas para produzir um sólido laranja pálido que foi seca sob vácuo (~101,6 kPa) a -40°C para produzir 3D (50% de rendimento).

Exemplo 3 Etapa 4



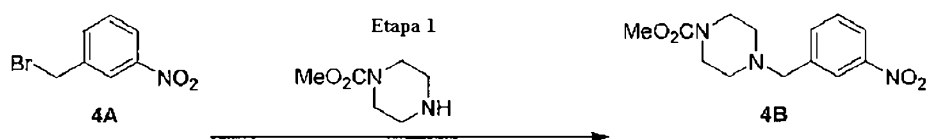
[0176] A uma solução de 3D em acetona (cerca de 2,7 M de 3D em acetona) foi adicionado 1,0 eq de 5-isocianato-2-metil piridina em gotas durante 9 min. A precipitado volumoso se formou durante a adição, e a reação foi agitada por uma hora. A mistura de reação foi aquecida até o refluxo por 2 horas e resfriada até a RT por 2,5 horas. A reação foi então aquecida até o refluxo por 1 h e resfriada até a RT durante a noite. A reação foi filtrada e enxaguada com 1 volume de acetona, então três vezes com 2 volumes de acetato de etil. Os sólidos foram secos sob vácuo

(~101,6 kPa) a 60°C durante a noite para produzir um pó branco (86% de rendimento) de 4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil. O material foi re-elaborado como a seguir:

[0177] 4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil de acima foi dissolvido em acetona (cerca de 0,2 M) sob N₂. A reação foi então aquecida até o refluxo por 2,5 h e resfriada até a RT durante a noite. A reação foi filtrada e enxaguada com 1 volume de acetona, então três vezes com 2 volumes de acetato de etil. Os sólidos foram secos sob vácuo (~101,6 kPa) a 60°C durante a noite para produzir 4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil como um pó branco (79% de rendimento). O material foi re-elaborado como a seguir:

[0178] 4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil de acima foi dissolvido em acetona (cerca de 0,2 M) sob N₂. A reação foi então aquecida até o refluxo e resfriada até a RT durante a noite. A reação foi filtrada e enxaguada com 1 volume de acetona, então três mais vezes com 2 volumes de acetato de etil. Os sólidos foram secos sob vácuo (~101,6 kPa) a 60°C durante a noite para produzir metil 4-(2-flúor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato como um pó branco (73% de rendimento). MS 402 (M+H).

Exemplo 4 Etapa 1

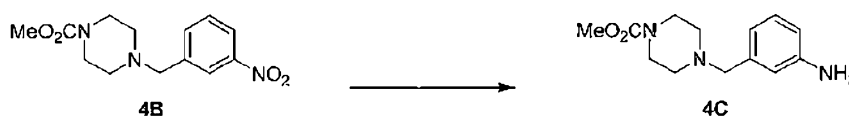


[0179] Um frasco de 3 gargalos de fundo redondo foi purgado com nitrogênio por pelo menos dez minutos. O frasco foi carregado com 1,0 eq de 4A, CH₂Cl₂ (cerca de 1,2 M de 4A em DCM), e cerca de 1,1 eq de DIPEA. O frasco foi então resfriado até a 10 ± 5°C. Enquanto o frasco estava resfriando, 1,2 eq de metil piperazina-1-carboxilato foi colocado em CH₂Cl₂ (cerca de 5,3 M). O material não foi à solução, então um adicional de 0,05 eq de DIPEA em DCM (cerca de 0,3 M) foi adicionado. O material não foi para a solução, e a suspensão foi então adicionada em gotas durante 50 min, mantendo a temperatura de reação interna < 30°C. O banho de

resfriamento foi removido e a mistura de reação foi aquecida até o refluxo. A mistura de reação foi mantida em refluxo por 19 horas. Um adicional de 0,05 eq de piperazina-1-carboxilato de metil foi adicionado, e a reação foi refluxada por outras 2,5 horas. A reação foi resfriada até a RT e lavada com 5 volumes de água. A camada de água foi extraída de volta com 5 volumes de CH_2Cl_2 . As camadas orgânicas combinadas foram lavadas com 5 volumes de 10% de AcOH/água. A camada orgânica foi então lavada com 5 volumes de bicarbonato de sódio saturado e 5 volumes de salmoura. A camada orgânica foi seca sobre sulfato de sódio, filtrada e concentrada via rotavap a $30 \pm 5^\circ\text{C}$ até um resíduo. MTBE foi carregado ao frasco de rotavap a $20 \pm 5^\circ\text{C}$ e o frasco foi girado até que uma solução tivesse sido alcançada. Hexano foi carregado no frasco e a solução agitada por 2,5 horas a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com hexanos.

[0180] Os sólidos foram secos a $\leq 40^\circ\text{C}$ sob vácuo máximo até que massa constante fosse alcançada (~22 horas) para produzir 4B como um sólido amarelo pálido (66% de rendimento).

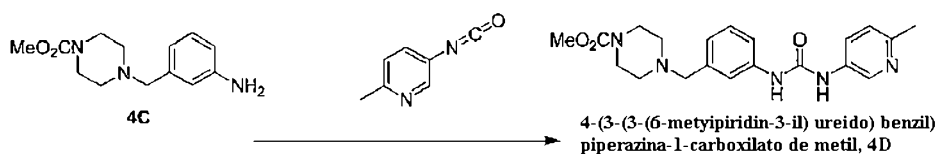
Exemplo 4 Etapa 2



[0181] Um reator de alta pressão foi carregado com uma pasta de 25 % em peso de Pt/C em relação a 4B em 8 volumes de THF (em relação a Pt/C) seguido por a pasta de 1,5 eq K_2CO_3 , em THF (cerca de 0,67 M), então uma solução de 1,0 eq de 4B em THF (cerca de 0,47 M). A camisa do reator foi ajustada para 10°C , e o reator foi carregado com 344,7 kPa de H_2 enquanto mantendo a temperatura de reação interna $\leq 30^\circ\text{C}$. A reação foi agitada por 9 horas, 45 min então agitada por outras 3,5 horas. A reação foi filtrada. O frasco de reação e os filtros foram enxaguados com 9 volumes de MeOH (em relação a 4B) e concentrada via rotavap a $\leq 50^\circ\text{C}$. O resíduo foi dissolvido em 4 volumes de EtOAc e lavado com 4 volumes de água. A camada de água foi extraída de volta com 4 volumes de EtOAc. Os orgânicos combinados foram lavados com 4 volumes de salmoura, secos sobre sulfato de sódio, filtrados e concentrados via rotavap a $< 50^\circ\text{C}$ para produzir um resíduo. Quando o solvente

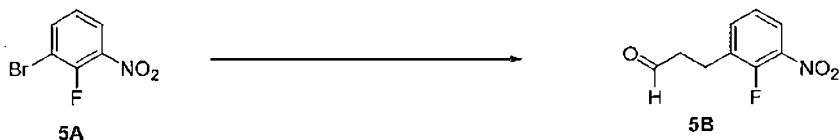
parou de sair do rotavap, o resíduo foi carregado com 2 volumes de MTBE e a solução foi concentrada via rotavap a $\leq 50^{\circ}\text{C}$ para produzir um resíduo. Quando o solvente parou de sair do rotavap, o material foi mantido no rotovap sob vácuo máximo por 15 horas. MTBE (2 volumes) foi então carregado para triturar o material, e o frasco girado por 2 horas. Os sólidos foram filtrados e enxaguados com 0,5 volume de MTBE. Os sólidos foram secos a $\leq 50^{\circ}\text{C}$ sob vácuo máximo até massa constante foi alcançada (~22 horas) para produzir 4C como um sólido amarelo pálido (87% de rendimento).

Exemplo 4 Etapa 3



[0182] Um frasco de 3 gargalos de fundo redondo foi purgado com nitrogênio por pelo menos dez minutos. O frasco foi então carregado com 1,0 eq 4C em acetona (cerca de 0,56 M). O frasco foi aquecido até 27°C para formar uma solução. Cerca de 1 eq de 5-isocianato-2-piridina foi adicionado em gotas durante 68 min, controlando a taxa de adição para manter a temperatura interna $\leq 45^{\circ}\text{C}$. Após a adição, a mistura de reação foi mantida $\leq 45^{\circ}\text{C}$ por aproximadamente 5 horas. A reação foi então aquecida até um refluxo suave por 35 min então resfriada de volta até a temperatura ambiente durante a noite (15 h). Os sólidos foram filtrados e enxaguados com 0,45 volume de acetona e 1,7 volume de EtOAc. Os sólidos foram secos em um forno a vácuo $< 50^{\circ}\text{C}$ para produzir 4D, 4(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil(89% de rendimento). MS 384 (M+H).

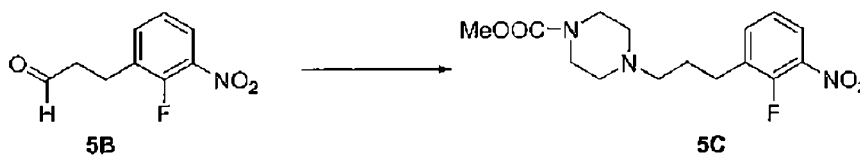
Exemplo 5 Etapa 1



[0183] A uma mistura de 1,0 eq de 2-flúor-3-bromo-nitrobenzeno (SA), 1,0 eq de cloreto de tetrabutylamônio, 1,5 eq de NaHCO_3 , e 2,0 eq de álcool alílico em DMF

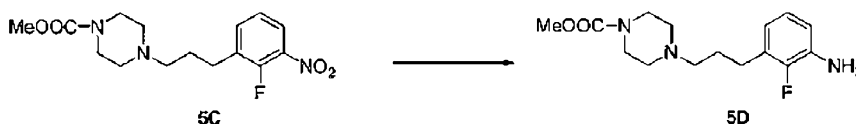
(cerca de 1M de álcool alílico em DMF) sob atmosfera de N₂ foi adicionado 0,4 eq PdCl₂. A mistura de reação foi aquecida a 60°C e agitada sob N₂ por 16 h. A temperatura foi aumentada até 70°C e a mistura de reação foi agitada por um adicional 4 h. Alíquotas adicionais de 1 eq de álcool alílico e 0,1 eq de PdCl₂ foram adicionadas, e a mistura de reação foi agitada sob N₂ por 6 h. A mistura de reação foi resfriada até a temperatura ambiente e diluída com EtOAc. A mistura foi lavada sequencialmente com água, HCl 1N, e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada até um resíduo. Purificação sobre sílica gel usando 10%EtOAc/Hexano a 60% EtOAc/Hexano como o eluente gradiente produziu 5B.

Exemplo 5 Etapa 2



[0184] A uma solução de 1,0 eq de 5B em CH₂Cl₂ (cerca de 0,04 M) sob atmosfera de N₂ foi adicionado 1,3 eq de piperazina-1-carboxilato de metil sal de HCl seguido por 1,2 eq triacetoxiboroidreto de sódio. A mistura de reação foi agitada à RT durante a noite. Um adicional de 0,5 eq de piperazina-1-carboxilato de metil, sal de HCl, seguido por 2 eq de triacetoxiboroidreto de sódio foi adicionado até uma mistura de reação, e a mistura foi agitada à RT por 4 h. A mistura de reação foi diluída com CH₂Cl₂ e lavada sequencialmente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada até um resíduo. Purificação sobre sílica gel usando 2:1EtOAc/Hexano como o eluente produziu 5C.

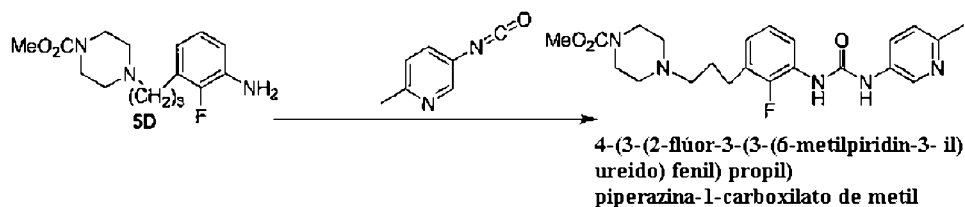
Exemplo 5 Etapa 3



[0185] Uma mistura de 1 eq de 5C, e 50 eq em peso de 10% Pd/C em MeOH (0,06 M de 5C em MeOH) foi agitada sob uma atmosfera de 206,8 kPa de H₂ por 2 h. Após a substituição da atmosfera de H₂ por N₂, a mistura de reação foi filtrada através de termo diatomácea e a termo diatomácea foi lavada com MeOH.

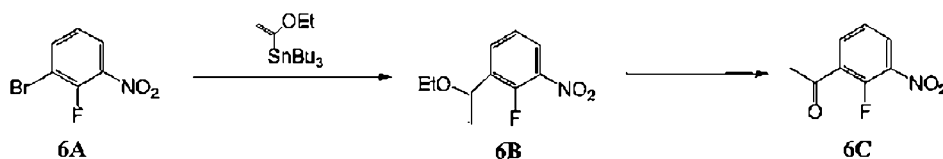
Concentração do MeOH resultou no isolamento de 5D em rendimento aproximadamente quantitativo.

Exemplo 5 Etapa 4



[0186] A uma solução de 1 eq de 5D em CH_2Cl_2 (cerca de 0,1 M) sob uma atmosfera de N_2 à RT foi adicionado 1 eq de 5-isocianato-2-piridina e a mistura resultante foi agitada à RT por 12 h. A mistura de reação foi diluída com CH_2Cl_2 e lavada sequencialmente com água e salmoura. A camada orgânica foi seca e concentrada até um resíduo. Purificação por HPLC em fase reversa preparativa (coluna C-18) usando 10% de CH_3CN /água para 100% de CH_3CN como o eluente gradiente produziu 4-(3-(2-fluor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)propil)piperazina-1-carboxilato de metil. MS 430 (M+H).

Exemplo 6 Etapas 1 e 2

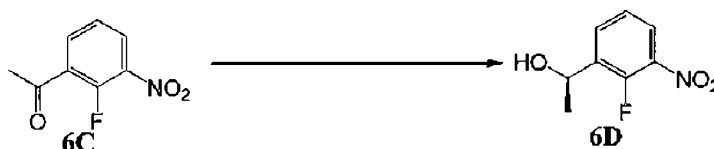


[0187] $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ (0,05 eq) foi adicionado a uma mistura de 1,0 eq de 6A, 1,0 eq de tributil(1-etoxivinil)-estanho em dioxano (cerca de 0,4 M) sob N_2 . A mistura foi aquecida a 95°C por 4 horas sob N_2 . Uma mistura de solução 1:1 v/v de EtOAc/(1M KFF) foi adicionada à mistura de reação, e a mistura foi agitada por 1 hora. O precipitado foi filtrado. A camada orgânica foi seca e concentrada para dar 6B, que foi usado sem outra purificação.

[0188] A uma mistura de 6B em THF (0,8 M em relação a 6A) foi adicionado cerca de 2,3 volumes de HCl 2N e a mistura foi agitada a RT por 1 h. NaHCO_3 saturado foi adicionado à mistura de reação. A mistura de reação foi concentrada para remover THF e à mistura resultante foi adicionado um volume de éter de cerca

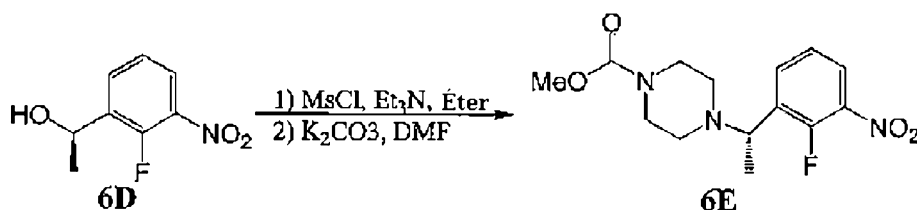
de 3 vezes o volume da mistura de reação. A camada orgânica foi seca e concentrada até um resíduo. O resíduo foi purificado sobre sílica gel para obter 6C (87% em 2 etapas).

Exemplo 6 Etapa 3



[0189] A uma mistura de 0,1 a 0,15 eq de (S)-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol[1,2-c][1,3,2]oxazaborole em tolueno (1 -1,5 M) e tolueno (um volume de cerca de 10 vezes àquela do oxazaborole em tolueno) sob N₂ a 20 °C foi adicionado 1,05 eq de ET₂NPhBH₃. A esta mistura de reação foi adicionado em gotas 1,0 eq de 6C em tolueno (cerca de 0,4 M) durante 1,5 hora. A mistura de reação foi então agitada por um adicional de 1 hora à RT. À mistura de reação foi adicionado cerca de 1,9 volume de MeOH, seguido por cerca de 3,4 volumes de HCl 1N. A mistura foi agitada por 20 min. À mistura de reação foram adicionados cerca de 7,8 volumes de éter e cerca de 7,8 volumes de salmoura. A camada orgânica foi separada, seca e concentrada até um resíduo. O resíduo foi purificado por cromatografia sobre sílica gel para produzir 6D (79%).

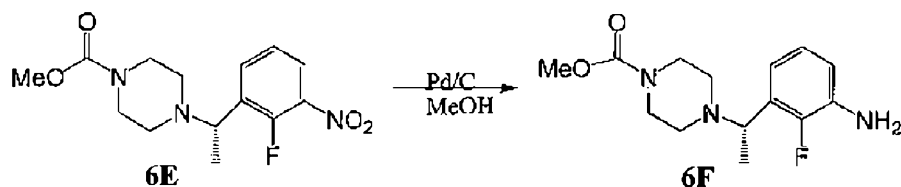
Exemplo 6 Etapa 4



[0190] A 1,0 eq de 6D em éter (cerca de 0,55 M) e 1,2 eq Et₃N foi adicionado cerca de 1,1 eq cloreto de metanosulfonil em gotas a 0°C. A mistura foi agitada à RT por 30 min. A mistura de reação foi filtrada e concentrada até um resíduo. O resíduo foi dissolvido em cerca de 5,9 volumes de DMF e 1,2 eq de sal de HCl de piperazina-1-carboxilato de metil e 4 eq de K₂CO₃ foram adicionados. A mistura de reação foi aquecida a 50°C por 16 horas. A mistura de reação foi resfriada até a RT e cerca de 29 volumes de EtOAc e 29 volumes NH₄Cl sat. foram adicionados. A

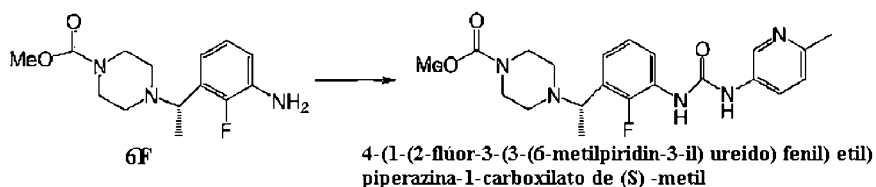
camada orgânica foi separada, seca, e concentrada. O resíduo resultante foi purificado por cromatografia sobre sílica gel para dar 6E.

Exemplo 6 Etapa 5



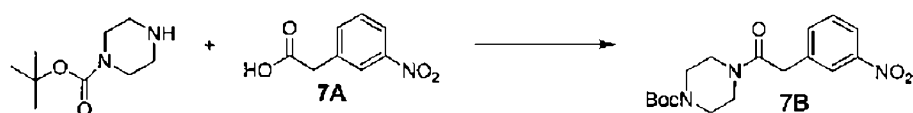
[0191] Uma mistura de 1 eq de 6E, e 10 eq em peso de 10% Pd/C em MeOH foi agitada sob uma atmosfera de 310 kPa de H₂ por 0,5 h. Após a substituição da atmosfera de H₂ por N₂, a mistura de reação foi filtrada através de termo diatomácea e a termo diatomácea lavada com MeOH. Concentração do MeOH resultou no isolamento de 6F.

Exemplo 6 Etapa 6



[0192] A uma solução de 1,0 eq de 6F em CH₂Cl₂ (em cerca de 0,3 M) sob atmosfera de N₂ à RT foi adicionado 1,0 eq de 5-isocianato-2-metilpiridina, e a mistura resultante foi agitada à RT por 0,5 h. A mistura de reação foi concentrada até um resíduo. Purificação por HPLC em fase reversa (Coluna C-18) produziu (S)-metil-4-(1-(2-fluor-3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido)fenil)etil)-piperazina-1-carboxilato como um sólido branco. MS 416 (M+H).

Exemplo 7 Etapa 1

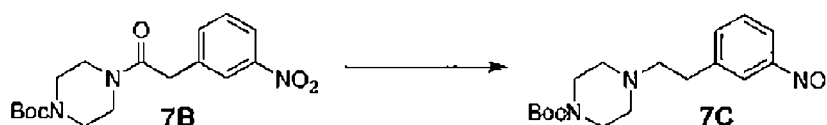


[0193] piperazina-1-carboxilato de terc-butil

[0194] Um frasco de fundo redondo seco no forno foi carregado com piperazina-1-carboxilato de terc-butil (1,1 eq), ácido 3-nitrofenilacético (7A, 1,0 eq), EDC (1,2

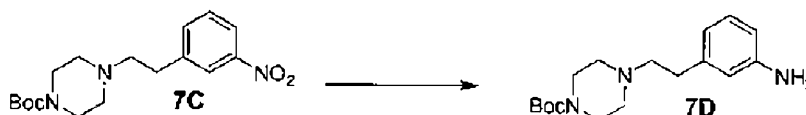
eq), e HOBT (1,2 eq). O frasco foi jateado com nitrogênio, e N,N-dimetilformamida (cerca de 0,5 M 7A em DMF) e trietilamina (2,0 eq) foram adicionadas por seringa. A mistura de reação resultante foi agitada durante a noite à temperatura ambiente. A mistura de reação foi então diluída com EtOAc, e lavada 4 vezes com H₂O, duas vezes com KHO₄ aq. 1 N, uma vez com NaHCO₃ saturado, e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. 4-(2-(3-nitrofenil) acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7B) foi isolado como um sólido (80%) e usada sem outra purificação.

Exemplo 7 Etapa 2



[0195] A uma solução de 4-(2-(3-nitrofenil) acetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7B, 1,0 eq) em THF (cerca de 0,5 M de 7B em THF)) foi adicionado borano-THF (2,0 eq) por seringa. A mistura de reação resultante foi aquecida até o refluxo por 2 h. A mistura de reação foi resfriada sob um banho de gelo e água e 10% de HOAc aq. foi adicionado, vagorosamente. A mistura foi concentrada in vacuo, e o resíduo foi dissolvido em EtOAc. A camada orgânica foi dividida com água, e a camada aquosa foi tornada básica (pH- 9) pela adição de 50% de NaOH. A camada orgânica foi então lavada duas vezes com NaHCO₃ aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. O 4-(3-nitrofenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7C, quant.) resultante foi usado sem outra purificação.

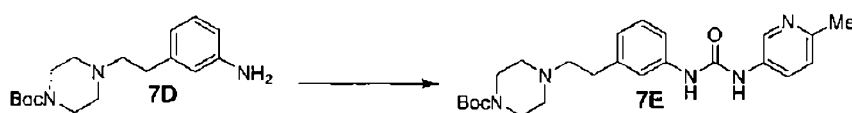
Exemplo 7 Etapa 3



[0196] Um forro de vidro de Parr foi carregado com 4-(3-nitrofenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7C, 1,0 eq) e metanol (cerca de 0,2 M de 7C em MeOH). A esta solução foi adicionada uma pasta de 12,5 eq em peso de 10% Pd/C em metanol. A mistura de reação foi vedada em um vaso de hidrogenação de Parr e submetida a

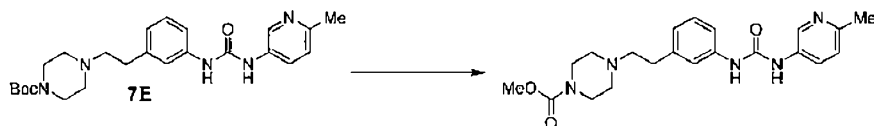
3 ciclos de pressurização/exaustão com H₂. A mistura de reação foi deixada ocorrer à temperatura ambiente e 310 kPa de H₂ por 2,5 h. A mistura de reação foi então carregada com 12,5 eq em peso de Pd(OH)₂/C e o vaso foi repressurizado com hidrogênio (310 kPa). Após 1 h, a mistura de reação foi filtrada através do bloco de termo diatomácea, a termo diatomácea lavada com MeOH, e as camadas orgânicas combinadas concentradas in vacuo para fornecer o 4-(3-aminofenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7D, 63%) desejada, que foi usado sem outra purificação.

Exemplo 7 Etapa 4



[0197] A uma solução de 4-(3-aminofenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7D, 1,0 eq) em THF (cerca de 0,3 M de 7D em THF) foi adicionada 5-isocianato-2-metilpiridina (1,0 eq) em gotas. A mistura de reação resultante foi agitada por 2 h. À mistura de reação foi adicionado NaHCO₃ aq. saturado. A mistura foi diluída com EtOAc, e as camadas foram separadas. A camada orgânica foi lavada duas vezes com NaHCO₃ aq. saturado e uma vez com salmoura. A camada orgânica foi seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. Purificação sobre sílica gel usando 5-12% de MeOH/ CH₂Cl₂ como o eluente gradiente forneceu 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido) fenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7E, 63%).

Exemplo 7 Etapa 5



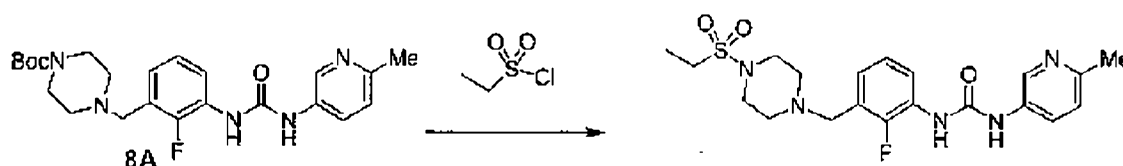
[0198] 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido) fenetil)piperazina-1-carboxilato de metil

[0199] A uma solução de 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido) fenetil)piperazina-1-carboxilato de terc-butil (7E, 1,0 eq) em MeOH (cerca de 0,2 M 7E em MeOH)) foi adicionada uma solução de HCl 2 M em dioxano (cerca de 12 eq). Após ~70 min, a mistura de reação foi concentrada in vacuo e usada sem purificação para acilações subsequentes. MS 398 (M+H).

[0200] O sal de HCl resultante (1,0 eq) da etapa precedente foi suspenso em

THF (cerca de 0,15 M de sal em THF) e trietilamina (4,0 eq) foi adicionado. A mistura de reação foi resfriada até a 0°C, e cloroformiato de metil(1,05 eq) foi adicionado em gotas e a mistura resultante agitada por 5 min à RT. À mistura de reação foi adicionado NaHCO₃ aq. saturado, seguido por EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada uma vez com NaHCO₃ aq. saturado, uma vez com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. Purificação sobre sílica gel usando 2-10% MeOH/CH₂Cl₂ como o eluente gradiente produziu 4-(3-(3-(6-metilpiridin-3-il)ureido) fenetil)piperazina-1-carboxilato de metil.

Exemplo 8

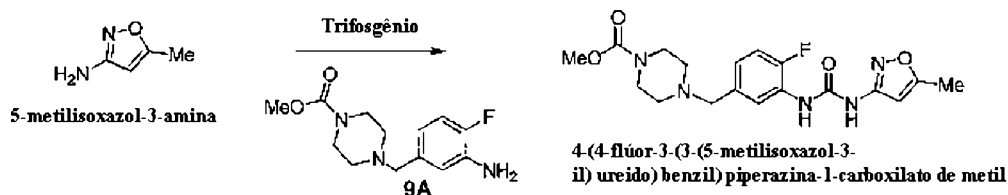


[0201] 1-(3-((4-(eti1-sulfonil)piperazin-1-il)metil)-2fluorofenil)-3-(6-metilpiridin-3-il) uréia

[0202] A uma solução de 1,0 eq de 8A em MeOH (cerca de 0,07 M) foi adicionada uma solução de HCl 2 M em dioxano (cerca de 30 eq)). Após 70 min, a mistura de reação foi concentrada in vacuo e usada sem purificação por acilações subsequentes.

[0203] O sal de HCl resultante da etapa precedente foi suspenso em THF (cerca de 0,05 M) e cerca de 18 eq. de diisopropiletilamina foram adicionados. A mistura de reação foi resfriada até a 0°C, e cerca de 1 eq cloreto de etanosulfonil foi adicionado em gotas. A mistura resultante foi agitada por 5 min à RT. À mistura de reação foi adicionado NaHCO₃ aq. saturado seguido por EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada uma vez com NaHCO₃ aq. saturado, uma vez com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. Purificação sobre sílica gel usando 1-10% MeOH/CH₂Cl₂ como o eluente gradiente seguido por trituração em 1:1 acetona/éter produziu metil 1-(3-((4-(eti1-sulfonil)piperazin1-il)metil)-2-fluorofenil)-3-(6-metilpiridin-3-il) uréia. MS 436 (M+H).

Exemplo 9



[0204] A uma solução de cerca de 4 eq de trifosgênio em THF (cerca de 0,04 M) à RT sob atmosfera de N₂ foi adicionado 1 eq de 5-metilisoxazol-3-amina e 2 eq de diisopropiletilamina em THF (cerca de 0,2 M de amina em THF). A mistura de reação foi agitada por 15 min. A tis mistura foi adicionado 1,0 eq de 9A em THF (cerca de 0,2 mM de 9A em THF). A mistura resultante foi agitada por 10 min. À mistura de reação foi adicionado NaHCO₃ aq. saturado, seguido por EtOAc. As camadas foram separadas, e a camada orgânica foi lavada uma vez com NaHCO₃ aq. saturado, uma vez com salmoura, seca sobre Na₂SO₄, filtrada e concentrada in vacuo. Purificação sobre sílica gel usando 1-10% MeOH/CH₂Cl₂ como o eluente gradiente produziu 4-(4-flúor-3-(3-(5-metilisoxazol-3-il)ureido)benzil)piperazina-1-carboxilato de metil. MS 392 (M+H).

[0205] Os seguintes compostos foram sintetizados em uma maneira similar aos compostos representantes acima:

especificação De massa	Nome do Composto
347 (M+H)	N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]metoxi-N-metil- carboxamida
382 (M+H)	N-[3-([(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
396 (M+H)	N-[3-([(dimetilamino)sulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil)amino)carboxamida
381 (M+H)	N-(3-[(etilsulfonil]metilamino}metil)-5-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
388 (M+H)	4-({3-fluoro-5N-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil
422 (M+H)	N-(3-[[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil]-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
402 (M+H)	4N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]-carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
436 (M+H)	N-(3-[[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil]-5-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
451 (M+H)	N-[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6

	metil 3-piridil))amino]carboxamida
437 (M+H)	N-[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
454 (M+H)	N-[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida
405 (M+H)	4N-[(3-fluoro-5-{{(4-fluorofenil)amino}carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
439 (M+H)	N-(3-{{4-(etilsulfonil)piperazinil}metil}-5-fluorofenil) [(4-fluorofenil)amino]carboxamida
388 (M+H)	4-({4-fluoro-3N-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil
437 (M+H)	N-[5-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
436 (M+H)	-(5-{{4-(etilsulfonil)piperazinil}metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
422 (M+H)	-(5-{{4-(etilsulfonil)piperazinil}metil}-2-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
451 (M+H)	N-[5-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
402 (M+H)	4N-[(4-fluoro-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
386 (M+H)	N-{3N-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
422 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{{4-(metilsulfonil)piperazinil}metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
450 (M+H)	N-[5-fluoro-3-({4N-[(metiletil)sulfonil]piperazinil}metil)fenil][(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{{4-(2-metoxiacetil)piperazinil}metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
450 (M+H)	N-(5-fluoro-3-{{4-(propi1-sulfonil)piperazinil}metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
439 (M+H)	N-[3-({4N-[(1E)-1-(dimetilamino)-2-ciano-2-azavinil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil][6-metil-3-piridil))amino]carboxamida
380 (M+H)	N-{5-fluoro-3N-[(5-metil-1,1-dioxo (1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida
394 (M+H)	N-{5-fluoro-3N-[(5-metil-1,1-dioxo (1,2,5-tiadiazolidin-2-il))metil]fenil}[6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
397 (M+H)	N-{5-fluoro-3N-[(5-metil-1,1-dioxo (1,2,5-tiadiazolidin-2-1 metil)fenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
402 (M+H)	4N-[(2-fluoro-5-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil metil]piperazinacarboxilato de metil
436 (M+H)	N-(3-{{4-(etilsulfonil)piperazinil}metil}-4-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

451 (M+H)	N-[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
388 (M+H)	4-({2-fluoro-5N-[(3-piridil))amino carbonilamino fenil}metil piperazinacarboxilato de metil
422 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-4-fluorofenil)(3-piridilamino]carboxamida
437 (M+H)	N-[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-4-fluorofenil](3-piridilamino]carboxamida
370 (M+H)	metil 4-({3N-[(3-piridil))amino carbonilamino fenil metil piperazinacarboxilato
404 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(3-piridilamino]carboxamida
418 (M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
384 (M+H)	4N-[(3-[(6-metil-3-piridil))amino carbonilamino fenil metil piperazinacarboxilato de metil
419 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)fenil](3-piridilamino]carboxamida
433 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
341 (M+H)	N-{5-fluoro-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil}(3-dlamino]carboxamida
355 (M+H)	N-{5-fluoro-3-[(3-metil-2-oxoimidazolidinil)metil]fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
358 (M+H)	N-{5-fluoro-3-[(4-metil-3-oxopiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino]carboxamida
343 (M+H+)	N-[3-fluoro-5-(piperidilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
329 (M+H+)	N-[3-fluoro-5-piperidilmetil]fenil)-3-piridilamino] carboxamida
481 (M+H+)	N-[3-({(3S)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoximetil) piperazinil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino]carboxamida
466 (M+H)	N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil 3-piridil))amino]carboxamida
432 (M+H)	(2S)-4-({5-fluoro-3N-[(3-piridilamino)carbonilamino] fenil}metil)-2-(metoximetil)piperazinacarboxilato de metil
495 (M+H)	N-[3-({(3S)-4N-[(dimetilamino)sulfonil]-3-(metoxilmetil) piperazinil}metil)-5-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
480 (M+H)	N-(3-{[(3S)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-5-fluorofenil [(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
446 (M+H)	(2S)-4N-[(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de metil
345 (M+H)	N-[5-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))

	amino)carboxamida
331 M+H	N-[5-fluoro-3-morfolin-4-ilmetil]fenil(3-piridil)amino] carboxamida
393 (M+H)	N-{3N-[(1,1-dioxo(1,4-tiazaperidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil)amino)carboxamida
379 (M+H)	N-{3N-[(1,1-dioxo (1,4-tiazaperidroin-4-il))metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida
358 (M+H)	N-{5-fluoro-3N-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
344 (M+H)	N-{5-fluoro-3N-[(4-metilpiperazinil)metil]fenil}(3-piridilamino)carboxamida
451 (M+H)	N-{3N-[(3S)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida
436 (M+H)	N-[3-((3S)-3N-[(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil (3-piridil)amino]carboxamida
402 (M+H)	N-[(3S)-1-((3-fluoro-5N-[(3-iridilamino)carbonilamino]fenil)metil)pirrolidin-3-il]metoxi-N-etil- carboxamida
465 (M+H)	N-{3-[(3S)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino} pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino] carboxamida
450 (M+H)	N-[3-((3S)-3N-[(etilsulfonil)metilamino]pirrolidinil)metil]-5-fluorofenil[6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	N-{(3S)-1N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}metoxi-N-metilcarboxamida
421 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-[[4-(metilsulfonil)piperidil]metil]fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
407 (M+H+)	N-(5-fluoro-3-[[4-(metilsulfonil)piperidil]metil]fenil)(3-piridilamino)carboxamida
423 (M+H)	N-(3-[[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil]-5-fluorofenil) (pirimidin-5-ilamino)carboxamida
438 (M+H)	N-[3-((4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil)metil)-5-fluorofenil](pirimidin-5-ilamino)carboxamida
401 (M+H)	1N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxilato de metil
387 (M+H)	1-((3-fluoro-5N-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil)piperidina-4-carboxilato de metil
392 (M+H)	4N-[(3-fluoro-5-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
441 (M+H)	N-[3-((4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil)metil)-5-fluorofenil][(5-metilisoxazol-3-il)amino]carboxamida
426 (M+H)	N-(3-[[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil]-5-fluorofenil) [(5-etilisoxazol-3-1 amino)carboxamida
465 (M+H)	((5N-[(3R)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino)piperidil) metil)-3-fluorofenil]amino -N-(3-piridil)carboxamida
450 (M+H)	{[5-((3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil)metil]-3-fluorofenil]amino -N-(3-piridil)carboxamida

416 (M+H)	N-[(3R)-1-({5-fluoro-3-[(N-((3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil)(3-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida
479 (M+H)	({5N-[(3R)-3-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino} piperidil)metil]-3-fluorofenil}amino-N-(6-metil(3-piridil) carboxamida
464 (M+H)	{[5-({(3R)-3-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-3-fluorofenil]amino -N-(6-metil(3-piridil)carboxamida
430 (M+H)	N-[(3R)-1-({5-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil)(3-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida
378 (M+H)	4-({3-fluoro-5-[(isoxazol-3-lamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil
412 (M+H)	N-(3-[(4-(etilsulfonil)piperazinil]metil)-5-fluorofenil) (isoxazol-3-ilamino)carboxamida
427 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil](isoxazol-3-lamino)carboxamida
450 (M+H)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}metil) fenil]((6-metil(3-piridil))amino)carboxamida
462 (M-H)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil]((6-metil(3-piridil))amino)carboxamida
479 (M+H)	N-{3N-[(4-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}piperidil) metil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-{1N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida
414 (M+H)	N-{1N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida
403 (M+H)	4N-[(3-fluoro-5-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
436 (M+H)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil) metil}fenil](3-piridilamino)carboxamida
448 (M+H)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil](3-piridilamino)carboxamida
465 (M+H)	N-{3-[(4-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}piperidil) metil]-5-fluorofenil} {3-piridilamino}carboxamida
416 (M+H)	N-[1-({3-fluoro-5-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil) metil](4-piperidil)]metoxi-N-metilcarboxamida
400 (M+H)	N-[1-({3-fluoro-5-[(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) metil](4-piperidil -N-metilacetamida
453 (M+H)	N-[5-fluoro-3-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil}metil) fenil]((4-fluorofenil)amino)carboxamida
467 (M+H)	N-[3-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-5-fluorofenil]((4-fluorofenil)amino)carboxamida
482 (M+H)	N-{3-[(4-[(dimetilamino)sulfonil]metilamino}piperidil) metil]-5-fluorofenil}[4-fluorofenil]amino]carboxamida
433 (M+H)	N-{1-[(3-fluoro-5-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}metoxi-N-metilcarboxamida

417 (M+H)	N-{1-[(3-fluoro-5-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil))-N-metilacetamida
472 (M+H)	(terc-butoxi)-N-{1N-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil))-N-metilcarboxamida
458 (M+H)	(terc-butoxi)-N-[1-({3-fluoro-5N-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil)metil](4-piperidil)]-N-metilcarboxamida
475 (M+H)	(terc-butoxi)-N-{1N-[(3-fluoro-5-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil))-N-metilcarboxamida
371 (M+H)	N-(5-fluoro-3-[(4-(metilamino)piperidil)metil]fenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
356 (M+H)	N-(5-fluoro-3-[(4-(metilamino)piperidil)metil]fenil)(3-piridilamino)carboxamida
378 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(1,3-oxazol-2-ilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperazinacarboxilato de metil
392 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
403 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(2-metilpirimidin-5-il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
391 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(1-metilpirazol-3-il)amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
391 (M-H)	ácido 1-[(3-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperidina-4-carboxílico
379 (M-H)	ácido 1-({3-fluoro-5N-[(3-piridilamino)carbonilamino]fenil}metil)piperidina-4-carboxílico
345 (M+ H)	N-[2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
339 (M+H)	4-({4-fluoro-3N-[(pirimidin-5-ilamino carbonilamino fenil metil piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil))metoxi-N-metilcarboxamida
444 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil))etoxi-N-metilcarboxamida
458 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metil(metiletoxi) carboxamida
414 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil](3-piperidil)) -N-metilacetamida
428 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil) -N-metilpropanamida
442 (M+H)	N-({(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil](3-piperidil))-2-metil-N-metilpropanamida
393 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(5-metil(1,3,4-oxadiazol-2-il))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
392 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(4-metil(1,3-oxazol-2-il))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil

418 (M+H)	4-[(4-cloro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
416 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil	
430 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil	
386 (M+H)	N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	
400 (M+H)	N-{2-fluoro-5-[(4-propanoilpiperazinil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	(3-piridil)
414 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[4-(2-metilpropanoil)piperazinil]metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	
458 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[(terc-butoxi)-N-metilcarbonilamino] pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][6-metil(3-piridil))amino] carboxamida	
358 (M+H)	N-(5-[(3R)-3-(metilamino)pirrolidinil]metil)-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	
416 (M+H)	N-(5-[(3R)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)pirrolidinil] metil)-2-fluorofenil)[6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	
430 (M+H)	N-(5-[(3R)-3-(etoxi-N-metil-carbonilamino)pirrolidinil] metil)-2-fluorofenil)[6-metil(3-piridil)amino]carboxamida	
444 (M+H)	N-[5-({(3R)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino] pirrolidinil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil-3-piridil))amino] carboxamida	
400 (M+H)	N-[(3R)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il}-N-metilacetamida	
414 (M+H)	N-(5-{[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil}-3-fluorofenil) [(6-etil(3-piridil))amino]carboxamida	
400 (M+H)	N-(3-fluoro-5-{[4-(N-metilcarbamoil)piperidil]metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida	
472 (M+H)	N-[(3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}(terc-butoxi)-N-metilcarboxamida	
398 (M+H)	4-[(4-metil-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
488 (M+H)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de terc-butil	
446 (M+H)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de metil	
460 (M+H)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de etil	
474 (M+H)	(2S)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de	

	metiletil
430 (M+H)	N-(5-[[{(3S)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil 6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
444 (M+H)	N-(5-[[{(3S)-3-(metoximetil)-4-propanoilpiperazinil]metil}-2-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H)	N-(5-[[{(3S)-3-(metoximetil)-4-(2-metilpropanoil)piperazinil] metil}-2-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	N-(5-[[{(3S)-3-(metoxi-N-metilcarbonilamino)pirrolidinil] metil}-2-fluorofenil] [6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-(5-[[{(3S)-3-(etoxi-N-metilcarbonilamino)pirrolidinil] metil}-2-fluorofenil] [6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
444 (M+H)	N-[5-((3S)-3-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]pirrolidinil] metil)-2-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-N-etilacetamida
414 (M+H)	-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-N-metil ro anamida
428 (M+H)	N-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-2-metil-N-metilpropanamida
430 (M+H)	N-(2-fluoro-5-[[4-(metoxi-N-metilcarbonilamino)piperidil]metil]fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H)	N-(5-[[4-(etoxi-N-metil-carbonilamino)piperidil]metil]-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H)	N-[2-fluoro-5-((4-[N-metil(metiletoxi)carbonilamino]piperidil]metil)fenil)][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
414 (M+H)	N-{1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilacetamida
428 (M+H)	N-{1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metilproanamida
442 (M+H)	N-{1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-2-metil-N-metilpropanamida
414 (M+H)	N-((3R)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-N-metilpropanamida
428 (M+H)	N-((3R)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]pirrolidin-3-il)-2-metil-N-metilpropanamida
373 (M+H)	N-[5N-(((3S,5R)-3,5-dimetilmorfolin-4-il)metil)-2-fluorofenil][(6-etil 3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}metoxi-N-etil- carboxamida
444 (M+H)	N-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil)}etoxi-N-etil- carboxamida
458 (M+H)	N-((3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]

	carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metil(metiletoxi) carboxamida
444 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino fenil)metil piperazinacarboxilato de terc-butil
414 (M+H)	N-[(3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metilacetamida
344 (M+H)	N-[2-fluoro-5-(piperazinimetil)fenil][(6-metil(3-piridil)) amino]carboxamida
446 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-metoximetil piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	N-(5-[(3R)-4-acetil-3-(metoximetil)piperazinil]metil)-2-fluorofenil)[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
460 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-(metoximetil) piperazinacarboxilato de etil
474 (M+H)	(2R)-4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]-2-metoximetil piperazinacarboxilato de metiletil
466 (M+H)	N-(5-[(3R)-3-(metoximetil)-4-(metilsulfonil)piperazinil] metil)-2-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
372 (M+H)	N-(5-[(3S)-3-(metilamino)piperidil]metil)-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
428 (M+H)	N-[(3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-N-metil propanamida
442 (M+H)	N-[(3S)-1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](3-piperidil))-2-metil-N-metil propanamida
458 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-1,4-diazaperidoeineacarboxilato de terc-butil
400 (M+H)	N-(3-[(4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperidil]metil)-5-fluorofenil)(3-piridilamino]carboxamida
389 (M+H)	4-({4-fluoro-3N-[(piridazin-4-ilamino carbonilamina fenil metil piperazinacarboxilato de metil
480(M+H)	N-(5-[(3R)-4-(etilsulfonil)-3-(metoximetil)piperazinil] metil)-2-fluorofenil) [(6 -metil 3-piridil))amino]carboxamida
386 (M+H)	N-(5-fluoro-3-[(4-(N-metilcarbamoil)piperidil]metil}fenil)(3-piridilamino]carboxamida
378 (M+H)	4-({4-fluoro-3-[(isoxazol-3-ilamino carbonilamino fenil)metil piperazinacarboxilato de metil
400 (M+H)	N-{3-[(1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il) metil]-5-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
400 (M+H)	N-{5-[(1S)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil 6-metil 3-piridil))amino]carboxamida

416 (M+H)	4-[(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino carbonilamino fenil etil piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	4-[(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino carbonilamino fenil etil piperazinacarboxilato de etil
400 (M+H)	N-{3-[(4-acetilpiperazinil)etil]-5-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
358 (M+H)	N-[5-(1,4-diazaperidroepinilmetil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
416 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-1,4-diazaperidroepinecarboxilato de metil
430 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-1,4-diazaperidroepinecarboxilato de etil
444 (M+H)	4N-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-1,4-diazaperidroepinecarboxilato de metiletil
400 (M+H)	N-[5-[(4-acetil(1,4-diazaperidroepinil))metil]-2-fluorofenil} [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
401 (M+H)	N-[5-[(1,4-dioxa-8-azaspiro[4.5]dec-8-il)metil]-2-fluorofenil} [(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
373 (M+H)	N-[2-fluoro-5-[(4-metoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
357 (M+H)	N-[5-(azaperidroepinilmetil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
426 (M+H)	N-[2-fluoro-5-[(4-piperidilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
455 (M+H)	N-(5-{[4-(cicloexilmetoxi)piperidil]metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
375 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[2-(hidroximetil) morfolin-4-il]metil}fenil) [(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
389 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[2-(metoximetil) morfolin-4-il]metil}fenil) [(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
420 (M+H)	4-[(2,4-difluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
401 (M+H)	N-[2-fluoro-5-[(4-propoxipiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
357 (M+H)	N-[2-fluoro-5-[(4-metilpiperidil)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
465 (M+H)	N-[5-({4-[(dimetilamino)sulfonil](1,4-diazaperidroepinil)} metil)-2-fluorofenil][(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
444 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]-1,4-diazaperidroepinecarboxilato de propil
400 (M+H)	N-{3-[(1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il) metil]-5-fluorofenil}[(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
436 (M+H)	N-(2-fluoro-5-{[4-(metilsulfonil)(1,4-diazaperidroefinil)] metil}fenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida

449 (M+H)	N-{3-[[[(1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabicyclo [4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil]}[(6-metil-3-piridil)) amino]carboxamida
450 (M+H)	N-(5-{[4-(etilsulfonil)(1,4-diazaperidroepinil)]metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{5-[[[(1R)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabicyclo[4.3.0] non-3-il)metil-2-fluorofenil]}[(6-metil(3-piridil))amino] carboxamida
465 (M+H)	N-[2-fluoro-5-({4-[(metiletil)sulfonil](1,4-diazaperidroepinil)}metil)fenil][6-metil(3-piridil)amino] carboxamida
449 (M+ H)	N-{3-[[[(1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabicyclo [4.3.0]non-3-il)metil]-5-fluorofenil]}[(6-metil-3-piridil)) amino]carboxamida
449 (M+H)	N-{5-[[[(1S)-8-metil-7,7-dioxo-7-tia-3,6,8-triazabicyclo[4.3.0] non-3-il)metil]-2-fluorofenil]}[6-metil(3-piridil)amino] carboxamida
400 (M+H)	N-{5-[[[(1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil]}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
418 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-{[(6-metoxi(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
402 (M+H)	N-{5-[[[(1R)-7-oxo-8-oxa-3,6-diazabicyclo[4.3.0]non-3-il)metil]-2-fluorofenil]}[(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
438 (M+H)	4-[(2,4,5-trifluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
451 (M+H)	N-[2-fluoro-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil} metil)fenil][6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
414 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil) propil]-5-fluorofenil]}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)propil]piperazinacarboxilato de metil
475 (M+H)	(terc-butoxi)-N-{1N-[4-fluoro-3-{[(4-fluorofenil)amino] carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)}-N-metil-carboxamida
475(M+H)	N-(2-fluoro-5-{[4-(metilamino)piperidil]metil}fenil)[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
413 (M+H)	4-[(3-{[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil metil piperazinacarboxilato de metil
427 (M+H)	4-[(3-{[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil metil piperazinacarboxilato de etil
441 (M+H)	4-[(3-{[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil
397 (M+H)	N-{3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-5-fluorofenil]}[(6-ciano(3-piridil))amino]carboxamida
462 (M+H)	N-[3-({4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-5-fluorofenil]}[(6-ciano (3-piridil))amino]carboxamida
447 (M+H)	[(6-ciano((3-piridil)))amino]-N-(3-{[4-(etilsulfonil) piperazinil]metil}-5-fluorofenil carboxamida
453 (M+H)	N-[2-fluoro-5-({4-[metil(metilsulfonil)amino]piperidil} metiletil)fenil][4-fluorofenilamino]carboxamida

467 (M+H)	N-[5-({4-[(etilsulfonil)metilamino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(4-fluorofenilamino)carboxamida
458 (M+H)	(3S)-3-{{(4-fluoro-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil}metilamino}pirrolidinecarboxilato de terc-butil
416 (M+H)	(3S)-3-{{(4-fluoro-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil}metilamino}pirrolidinecarboxilato de metil
416 (M+H)	(3R)-3-{{(4-fluoro-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil}metilamino}pirrolidinecarboxilato de metil
398 (M+H)	4-[(2-metil-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}feni1)metil]piperazinacarboxilato de metil
418 (M+H)	4-[(2-cloro-5-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
429 (M+H)	2-{4-[(3-fluoro-5-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil]piperazinil}-N,N-dimetilacetamida
444 (M+H)	4-[(3-{{(6-acetil((3-piridil)))amino}carbonilamino}-5-fluorofenil metil piperazinacarboxilato de etil
400 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil)propil]-5-fluorofenil}(3-piridilamino)carboxamida
416 (M+H)	metil 4-(3-{3-fluoro-5N-[(3-piridilamino)carbonilamino fenil]propil)piperazinacarboxilato
450 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil)(3-piridilamino)carboxamida
444 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)propi1]piperazinacarboxilato de etil
458 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)propil]piperazinacarboxilato de etiletil
464 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
479 (M+H)	N-[3-(3-{4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}propil)-5-fluorofenil][(6-metil 3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil) propil]-5-fluorofenil}[(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida
446 (M+H)	4-[3-(3-fluoro-5-{{(6-metoxi(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)propil]piperazinacarboxilato de metil
480 (M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-5-fluorofenil) [(6-metoxi(3-piridil))amino]carboxamida
430 (M+H)	4N-[(3-{{(6-acetil((3-piridil)))amino}carbonilamino}-5-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
358 (M+H)	N-(5-{{((3S)pirrolidin-3-il)metilamino}metil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
458 (M+H)	(3R)-3-{{(4-fluoro-3-{{(6-metil(3-piridil))amino}carbonilamino}fenil)metil}metilamino}pirrolidinecarboxilato de terc-butil

358 (M+H)	N-(5-(((3R)pirrolidin-3-il)metilamino)metil)-2-fluorofenil [(6-etil 3-piridil)amino]carboxamida	
444 (M+H)	N-etil-N-{1N-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil](4-piperidil)} metoxicarboxamida	
458 (M+H)	etoxi-N-etil-N-{1N-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil)) amino]carbonilamino}fenil)metil]4-piperidil)} carboxamida	
478 (M+H)	N-[5-({4N-[etil(etilsulfonil)amino]piperidil}metil)-2-fluorofenil][(6-metil 3-piridil)amino]carboxamida	
428 (M+H)	N-etil-N-{1-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino carbonilamino}fenil)metil] 4-piperidil)} acetamida	
413 (M+H)	4-[(3-[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino)-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
427 (M+H)	4-[(3-[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino)-4-fluorofenil metil piperazinacarboxilato de etil	
441 (M+H)	4-[(3-[(6-ciano((3-piridil)))amino]carbonilamino)-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil	
397 (M+H)	N-{5-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-ciano(3-piridil)amino]carboxamida	
452 (M+H)	4-[(3-[(6-metil((3-piridil)))amino]carbonilamino)-5-trifluorometil]fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
398 (M+H)	4-[(2-metil-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
420 (M+H)	4-[(2,6-difluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
436 (M+H)	4-[(4-cloro-2-fluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
458 (M+H)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de terc-butil	
416 (M+H)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
430 (M+H)	4-[(1R)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
444 (M+H)	4-[(3-[(6-acetil((3-piridil)))amino]carbonilamino)-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil	
458 (M+H)	4-[(3-[(6-acetil((3-piridil)))amino]carbonilamino)-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metiletil	
414 (M+H)	[(6-acetil((3-piridil)))amino]-N-{5-[(4-acetilpiperazinil) metil]-2-fluorofenil} carboxamida	
430 (M+H)	4-[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]metilamino]piperidinacarboxilato de metil	
414 (M+H)	N-(5-[(1-acetil(4-piperidil))metilamino]metil)-2-fluorofenil [(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida	
464 (M+H)	N-[5-({1-(etilsulfonil)(4-piperidil)]metilamino}metil)-2-fluorofenil][(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida	

446 (M+H)	N-{5-[(2-[(terc-butoxi)-N-metil-carbonilamino]etil} metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino] carboxamida
449 (M+H)	N-{5-[(2-[(terc-butoxi)-N-metil-carbonilamino]etil} metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino] carboxamida
418 (M+H)	4-[(2-cloro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil
452 (M+H)	4-[(3-[(6-metil((3-piridil)))amino]carbonilamino}-4-(trifluorometil)fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
458 (M+H)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de terc-butil
416 (M+H)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)etil]piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	4-[(1S)-1-(5-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	4-[(3-[(6-acetil((3-piridil)))amino]carbonilamino}-4-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
348 (M+H)	N-[2-fluoro-5-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenil)amino] carboxamida
346 (M+H)	N-[2-fluoro-5-({metil[2-(metilamino)etil]amino}metil) fenil][(6-etil (3-piridil))amino]carboxamida
349 (M+H)	N-[2-fluoro-5-({metil[2-(metilamino)etil]amino}metil) fenil][(4-fluorofenil)amino]carboxamida
407 (M+H)	N-(2-{[(4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino} fenil)metil]metilamino}etil) metoxi-N-metilcarboxamida
391 (M+H)	N-(2-{[(4-fluoro-3-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino} fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida
409 (M+H)	4-[(2-ciano-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
420 (M+H)	4-[(3,4-difluoro-5-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
427 (M+H)	N-{2-fluoro-5-[(metil{2-[metil(metilsulfonil)amino]etil} amino)metil]fenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
441 (M+H)	N-{5-[(2-[(etilsulfonil)metilamino]etil}metilamino)metil]-2-fluorofenil}[(4-fluorofenil)amino]carboxamida
348 (M+H)	N-[5-fluoro-3-(morfolin-4-ilmetil)fenil][(4-fluorofenilamino]carboxamida
404 (M+H)	N-(2-{[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)metoxi-N-metilcarboxamida
388 (M+H)	N-(2-{[(4-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino] carbonilamino}fenil)metil]metilamino}etil)-N-metilacetamida
440 (M+H)	4-[(1S)-1-(3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de terc-butil

340 (M+H)	N-[3-((1S)-1-piperaziniletíl)fenil][6-metil(3-piridil)amino] carboxamida
398(M+H)	4-[(1S)-1-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil
412(M+H)	4-[(1S)-1-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil
432(M:+H)	N-(3-{(1S)-1-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
382(M+H)	N-{3-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
424(M+H)	N-{2-fluoro-5-[(metil{2-[metil(imetilsulfonil)amino]etil} amino)metil]fenil}[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
438(M+H)	N-{5-[(2-[(etilsulfonil)metilamino]etil)metilamino]metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
398(M+H)	4-[(1R)-1-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) metil]piperazinacarboxilato de metil
412(M+H)	4-[(1R)-1-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) metil]piperazinacarboxilato de etil
416(M+H)	4-[(1S)-1-(2-fluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino] carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
430(M+H)	4-[(1S)-1-(2-fluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino] carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil
400(M+H)	N-{3N-[(1S)-1-(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
420(M+H)	4-[(2,4-difluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
420(M+H)	4-[(2,5-difluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
398(M+H)	4-[2-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de metil
412(M+H)	4-[2-(3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino}fenil) etil]piperazinacarboxilato de etil
432(M+H)	N-(3-{2-[4-(etilsulfonil)piperazinil]etil}fenil)[(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
430(M+H)	etil-4-[3-(2-fluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino] carbonilamino}fenil) propil]piperazinacarboxilato
472(M+H)	4-[3-(2-fluoro-3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino} fenil) propil]piperazinacarboxilato de terc-butil
400(M+H)	4-[(2-hidroxil-3-[[6-metil(3-piridil)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
434(M+H)	N-(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-hidroxifenil) [(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida
411(M+H)	N-(3-{2-[4-(N,N-dimetilcarbamoil)piperazinil]etil}fenil) [(6-metil(3-piridil)amino]carboxamida

447(M+H)	N-[3-(2-{4-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}etil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
418(M+H)	[(6-metil((3-piridil)))amino]-N-(3-{2-[4-metilsulfonil] piperazinil}etil}fenil)carboxamida
414(M+H)	4-[(2-hidroxi-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil
420(M+H)	N-(2-hidroxi-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil) [(6-metil(3- ipiridil))amino]carboxamida
382(M+H)	N-{3-[2-(4-acetilpiperazinil)etil]fenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
372(M+H)	N-[2-fluoro-3-(3-piperazinilpropil)fenil][(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
464(M+H)	N-(3-{3-[4-(etilsulfonil)piperazinil]propil}-2-fluorofenil) [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
414(M+H)	N-{3-[3-(4-acetilpiperazinil) propil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444(M+H)	4-[3-(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)propil]piperazinacarboxilato de etil
416(M+H)	4-[(3-{[(1-hidroxi-6-metil-3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
434(M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[(1-hidroxi-6-metil(3-ipiridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
506(M+H)	(2S,6R)-4N-[(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazinacarboxilato de fenilmetil
414(M+H)	N-{3N-[(3S,5R)-4-acetil-3,5-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil}[(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
444(M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de terc-butil
416(M+H)	4-[(2-fluoro-3-{[N-(6-metil(3-piridil))carbamoil]amino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de etil
386(M+H)	({3-[(4-acetilpiperazinil)metil]-2-fluorofenil}amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
451 (M+H)	{[3-({4N-[(dimetilamino)sulfonil]piperazinil}metil)-2-fluorofenil]amino}N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
415 (M+H)	[(3-{[4-(N,N-dimetilcarbainoil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
436 (M+H)	[(3-{[4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
422 (M+H)	[(2-fluoro-3-{[4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)amino]-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
430 (M+H)	(2S,6R)-4-[(2-fluoro-3-{[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]-2,6-dimetilpiperazinacarboxilato de metil
372 (M+H)	N-{3-[(3S,5R)-3,5-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil} [(6-

	metil(3-piridil))amino]carboxamida
392 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-[(5-metilisoxazol-3-il)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
405 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-[(4-fluorofenil)amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
413 (M+H)	4-[(3-[(N-(6-ciano((3-piridil)))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
430 (M+H)	4-[(3-[(N-(6-acetil((3-piridil)))carbamoil]amino}-2-fluorofenil)metil]piperazinacarboxilato de metil
456 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-[(N-[6-(trifluorometil)(3-piridil)] amino)fenil)metil] piperazinacarboxilato de metil carbamoil}
388 (M+H)	4-[(2-fluoro-3-[(N-(4-piridil)] carbamoil} amino)fenil)metil] piperazinacarboxilato de metil
463 (M+H)	[(3-[(4-(azetidinisulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil) amino]-N-(6-metil(3-piridil)carboxamida
472 (M+H)	(5S,3R)-4-[(2-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil)] amino)fenil)metil] -3 5-dimetil piperazinacarboxilato de terc-butil carbamoil}
430 (M+H)	(5S,3R)-4N-[(2-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil)] amino)fenil)metil] -3 5-dimetil piperazinacarboxilato de metil carbamoil}
414 (M+H)	[(3-[(6S,2R)-4-acetil-2,6-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenil)amino)-N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
443 (M+H)	{(5S,3R)-4-[(2-fluoro-3-[(N-(6-metil(3-piridil))carbamoil] amino}fenil)metil]-3,5-dimetilpiperazinil}-N,N-dimetil- carboxamida
464 (M+H)	[(3-[(6S,2R)-4-(etilsulfonil)-2,6-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenilamino) -N-(6-metil(3-piridil))carboxamida
479 (M+H)	{[3-[(6S,2R)-4-[(dimetilamino)sulfonil]-2,6-dimetilpiperazinil]metil]-2-fluorofenilamino-N-6-metil-3-piridil carboxamida
382 (M+H)	N-[2-fluoro-3-(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-ilmetil)fenil] [(6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
396 (M+H)	N-[2-fluoro-3-[(3-metil(1,2,4-triazolo[3,4-c]piperazin-7-il))metil]fenil][6-metil(3-piridil))amino]carboxamida
410(M+H)	N-[3-[(3-etil(1,2,4-triazol[3,4-c]piperazin-7-il))metil]-2-fluorofenil][(6-etil 3-piridil))amino]carboxamida
408(M+H)	N-(2-fluoro-3-[(4-(metilsulfonil)piperazinil]metil}fenil)(4-piridilamino)carboxamida
422(M+H)	N-(3-[(4-(etilsulfonil)piperazinil]metil}-2-fluorofenil)(4-piridilamino)carboxamida
402(M+H)	4N-[(2-fluoro-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino} fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil

Exemplo 10

Ensaio de Identificação Alvo

Ensaio de especificidade:

[0206] A especificidade para miosina cardíaca é avaliada comparando-se o efeito da entidade química na ATPase estimulada por actina de um painel de isoformas de miosina: músculo cardíaco, de esqueleto e liso, em uma concentração única de 50 μM ou em várias concentrações da entidade química.

Exemplo 11

[0207] Modelos in vitro de Modulação de ATPase de Miosina Cardíaca Dependente da Dose

Ensaio de Sarcômero Cardíaco Reconstituído:

[0208] Respostas de dose são medidas usando um ensaio de ATPase acoplado a piruvato quinase e lactato desidrogenase, tamponado com cálcio, contendo os seguintes reagentes (concentrações expressadas são as concentrações de ensaio finais): PIPES de potássio (12 mM), MgCl_2 (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato quinase (4 U/ml), lactato desidrogenase (8 U/ml), e ANTI-ESPUMANTE (90 ppm). O pH é ajustado para 6,80 a 22°C pela adição de hidróxido de potássio. Os níveis de cálcio são controlados por um sistema de tamponamento contendo 0,6 mM de EGTA e concentrações variáveis de cálcio, para alcançar uma concentração de cálcio livre de $1 \times 10^{-4} \text{ M}$ a $1 \times 10^{-8} \text{ M}$.

[0209] Os componentes de proteína específicos para este ensaio são subfragmento-1 de miosina cardíaca bovina (tipicamente 0,5 μM), actina cardíaca bovina (14 μM), tropomiosina cardíaca bovina (tipicamente 3 μM), e troponina cardíaca bovina (tipicamente 3-8 μM). As concentrações de extrato de tropomiosina e troponina são determinadas empiricamente, por titulação para alcançar diferença máxima na atividade de ATPase quando medida na presença de 2 mM de EGTA versus aquela medida na presença de 0,1 mM de CaCl_2 . A concentração exata de miosina no ensaio é também determinada empiricamente, por titulação para alcançar uma taxa desejada de hidrólise de ATP. Isto varia entre preparações de proteína, devido às variações na fração de moléculas ativas em cada preparação.

[0210] As respostas de doses são tipicamente medidas na concentração de

cálcio correspondendo a 25% ou 50% de atividade de ATPase máxima (pCa_{25} ou pCa_{50}), então um experimento preliminar é realizado para testar a resposta da atividade de ATPase para concentrações de cálcio livre na faixa de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M. Subsequentemente, a mistura de ensaio é ajustada para o pCa_{50} (tipicamente 3×10^{-7} M). Os ensaios são realizados primeiro preparando-se uma série de diluição de composto de teste, cada um com uma mistura de ensaio contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato quinase, lactato desidrogenase, subfragmento 1 de miosina, antiespumante, EGTA, $CaCl_2$, e água. O ensaio é iniciado pela adição de um volume igual de solução contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespumante, e água. A hidrólise de ATP é monitorada por absorbância a 340 nm. A curva de resposta de dose resultante é ajustada pela equação de 4 parâmetros $y = \text{Fundo} + ((\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + ((EC_{50}/X)^{\text{Monte}})))$. A $AC_{1.4}$ é definida como a concentração na qual a atividade de ATPase é 1,4 vezes maior que o fundo da curva de dose.

Ensaio de Miofibrila Cardíaca:

[0211] Para avaliar o efeito das entidades químicas na atividade da ATPase de miosina cardíaca de comprimento total no contexto de sarcômero nativo, ensaios de miofibrila cobertas com pele são realizados. As microfibrilas cardíacas são obtidas por homogeneização de tecido cardíaco na presença de um detergente não-iônico. Tal tratamento remove membranas e a maioria de proteínas citoplásmicas solúveis, mas deixa intacto o aparelho de acto-miosina sarcomérica cardíaca. As preparações de miofibrila retêm a capacidade de hidrolisar ATP em uma maneira controlada por Ca^{2+} . As atividades de ATPase de tais preparações de miofibrila na presença e na ausência de entidades químicas são avaliadas nas concentrações de Ca^{2+} através da faixa de resposta de cálcio, mas com concentrações de cálcio preferidas dando 25, 50 e 100% de uma taxa máxima.

[0212] As miofibrilas podem ser preparadas a partir de tecido congelado fresco que tenha sido rapidamente congelado. O tecido é picado finamente e ressuspenso em um tampão de relaxamento contendo os seguintes reagentes (concentrações expressas são concentrações na solução final): Tris-HCl (10 mM), $MgCl_2$ (2 mM), KCl

(75 mM), EGTA (2 mM), NaN₃ (1 mM), ATP (1 mM), fosfocreatina (4 mM), BDM (50 mM), DTT (1 mM), benzamidina (1 mM), PMSF (0,1 mM), leupeptina (1 ug/ml), pepstatina (1 ug/ml), e triton X-100 (1%). O pH é ajustado para 7,2 a 4°C pela adição de HCl. Após a adição de EDTA até 10 mM, o tecido é picado manualmente a 4°C, em um ambiente frio e homogeneizado usando um homogeneizador de rotor-estator grande (Misturador Omni). Após a mistura por 10 s, o material é pelletizado por centrifugação (5 minutos, 2000x g max, 4°C). As monofibrilas são então ressuspensas em um Tampão Padrão contendo os seguintes reagentes (concentrações expressas são as concentrações da solução final): Tris-HCl (10 mM) pH 7,2 a 4°C, MgCl₂ (2 mM), KCl (75 mM), EGTA (2 mM), NaN₃ (1 mM), Triton X-100 (1%), usando um moedor de tecido de vidro-vidro (Kontes) até a lisura, usualmente 4-5 passadas. As pelotas de miofibrila são lavadas várias vezes por breve homogeneização, usando o homogeneizador rotor-estator em 10 volumes de tampão padrão, seguido por centrifugação. Para remover detergente, as miofibrilas são lavadas várias vezes com tampão padrão que não tem Triton-X. As microfibrilas são então submetidas a três rodadas de filtração por gravidade usando malha de náilon de 600, 300 e finalmente 100 µm (Spectrum Lab Produtos) para gerar misturas homogêneas e empelotadas. Finalmente, as microfibrilas são ressuspensas em um tampão de armazenagem contendo os seguintes reagentes (concentrações expressadas são concentrações na solução final). PIPES de potássio (12 mM), MgCl₂ (2 mM), e DTT (1 mM). Sacarose sólida é adicionada em agitação até 10% (p/v) antes do congelamento de gotas em nitrogênio líquido e armazenagem a -80°C.

[0213] As respostas de dosagem são medidas usando um ensaio de ATPase acoplado a piruvato quinase e lactato desidrogenase, tamponado com cálcio, contendo os seguintes reagentes (concentrações expressas são as concentrações do ensaio final): PIPES de potássio (12 mM), MgCl₂ (2 mM), ATP (0,05 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato quinase (4 U/ml), lactato desidrogenase (8 U/ml), e antiespumante (90 ppm). O pH é ajustado para 6,80 a 22°C pela adição de hidróxido de potássio. Os níveis de cálcio são controlados por um sistema de tamponamento contendo 0,6 mM de EGTA e

concentrações variáveis de cálcio, para alcançar uma concentração de cálcio livre de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M. A concentração de miofibrila no ensaio final é tipicamente de 0,2 a 1 mg/ml.

[0214] As respostas de dose são tipicamente medidas na concentração de cálcio correspondente a 25%, 50% ou 100% de atividade de ATPase máxima (pCa_{25} ou pCa_{50} , pCa_{100}), então um experimento preliminar é realizado para testar a resposta da atividade de ATPase para concentrações de cálcio livre na faixa de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M. Subsequentemente, a mistura de ensaio é ajustada para o pCa_{50} (tipicamente 3×10^{-7} M). Os ensaios são realizados primeiro preparando-se uma série de diluição de composto de teste, cada um com uma mistura de ensaio contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, piruvato quinase, lactato desidrogenase, miofibrilas cardíacas, antiespumante, EGTA, $CaCl_2$, e água. O ensaio é iniciado pela adição de um volume igual de solução contendo Pipes de potássio, $MgCl_2$, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, antiespumante, e água. A hidrólise de ATP é monitorada por absorbância a 340 nm. A curva de resposta de dose resultante é ajustada pela equação de 4 parâmetros $y = \text{Fundo} + ((\text{Topo-Fundo})/(1+((EC50/X)^{\text{Monte}})))$. A $AC1.4$ é definida como a concentração na qual a atividade de ATPase é 1,4 vezes maior que o fundo da curva de dose.

Exemplo 12

Ensaio de Miócito

Preparação de Miócitos Ventriculares Cardíacos Adultos:

[0215] Os ratos de Sprague-Dawley machos adultos são anestesiados com uma mistura de gás de isofurano e oxigênio. Os corações são rapidamente excisados, enxaguados e a aorta ascendente canulada. A perfusão de retrograu contínua é iniciada nos corações em uma pressão de perfusão de 60 cm de H_2O . Os corações são primeiro perfundidos com uma solução de Krebs modificada por Ca^{2+} livre da seguinte composição: 110 mM NaCl, 2,6 mM KCL, 1,2 mM $KH_2PO_4 \cdot 7H_2O$, 1,2 mM $MgSO_4$, 2,1 mM $NaHCO_3$, 11 mM glicose e 4 mM Hepes (todos da Sigma). Este meio não é recirculado e é continuamente gaseificado com O_2 . Após aproximadamente 3 minutos, o coração é perfundido com tampão de Krebs

modificado suplementado com 3,3% de colagenase (169 μ /mg de atividade, Classe II, Worthington Biochemical Corp., Freehold, NJ) e 25 μ M de concentração de cálcio final até que o coração se torne suficientemente descolorado e macio. O coração é removido da cânula, os átrios e os vasos descartados e os ventrículos são cortados em pequenos pedaços. Os miócitos são dispersados por leve agitação do tecido ventricular em colagenase fresca contendo Krebs antes de serem levemente forçados através de uma malha de náilon de 200 μ m em um tubo de 50 cm^3 . Os miócitos resultantes são ressuspensos em solução de Krebs modificada contendo 25 μ M de cálcio. Os miócitos são tornados resistentes a cálcio pela adição de uma solução de cálcio (100 mM de carga) em intervalos de 10 minutos até que 100 μ M de cálcio fossem alcançados. Após 30 minutos, o sobrenadante é descartado e 30-50 ml de tampão de Tyrode (137 mM NaCl, 3,7 mM KCl, 0,5 mM MgCl₂, 11 mM glicose, 4 mM Hepes, e 1,2 mM CaCl₂, pH 7,4) são adicionados às células. As células são mantidas por 60 min a 37°C antes de iniciar os experimentos e usadas dentro de 5 h de isolamento. As preparações de célula são usadas somente se as células primeiro passaram pelo critério de QC respondendo a um padrão (>150% de basal) e isoproterenol (ISO; > 250% de basal). Adicionalmente, somente células cuja capacidade de contração basal estiver entre 3 e 8% são usadas nos experimentos seguintes.

Experimentos de Capacidade de Contração de Miócito Ventricular Adulto

[0216] As alíquotas de tampão de Tyrode contendo miócitos são colocadas em câmaras de perfusão (série 20 RC-27NE; Warner Instruments) completas com plataformas de aquecimento. Os miócitos são deixados se ligar, as câmaras aquecidas até 37°C, e as células então perfundidas com tampão de Tyrode a 37°C. Os miócitos são estimulados por campo a 1 Hz com eletrodos de platina (20% do limiar acima). Somente células que têm estiramentos claros, e são inertes antes da aceleração são usadas para os experimentos de capacidade de contração. Para determinar a capacidade de contração basal, os miócitos são vistos através de uma lente objetiva de 40x e usando uma câmera com dispositivo acoplado a uma carga de taxa de estrutura variável (60-240 Hz), as imagens são digitalizadas e exibidas

em uma tela de computador em uma velocidade de amostragem de 240 Hz. [Aprisionador de estrutura, miopacer, e software de aquisição e análise para a capacidade de contração de célula são disponibilizados pela IonOptix (Milton, MA).] Após um período de capacidade de contração basal de 5 minutos, os compostos de teste (0,01-15 μ M) são perfundidos nos miócitos por 5 minutos. Após este período, o tampão de Tyrode fresco é perfundido para determinar as características de lavagem do composto. Usando-se uma estratégia de detecção de borda, a capacidade de contração dos miócitos e as velocidades de contração e relaxamento são continuamente gravadas.

Análise de capacidade de contração:

[0217] Três ou mais miócitos individuais são testados por entidade química, usando duas ou mais preparações de miócito diferentes. Para cada poço, vinte ou mais transientes de capacidade de contração na basal (definido como 1 min antes da infusão da entidade química) e após a adição da entidade química, são comparados. Estes transientes médios são analisados para determinar as alterações no comprimento diastólico, e usando o programa de análise de Ionwizard (IonOptix), encurtamento fracional (% de diminuição no comprimento diastólico), e velocidades de contração e relaxamento máximas (μ m/s) são determinadas. A análise das células individuais é combinada. O aumento no encurtamento fracional sobre o basal indica a potencialização da capacidade de contração de miócito.

Análise Transiente de Cálcio: carregamento de Fura:

[0218] Fura 2 permeável em célula (Sondas Moleculares) é dissolvido em quantidades iguais de plurônico (Sondas Mol) e FBS por 10 min à RT. Uma solução de carga de Fura de 1 μ M é feita em tampão de Tyrode contendo 500 mM de probenecid (Sigma). Para carregar as células, esta solução é adicionada aos miócitos à RT. Após 10 minutos, o tampão é removido, as células lavadas com Tyrode contendo Probenecid e incubadas à RT por 10 min. Esta sequência de lavagem e incubação é repetida. A capacidade de contração simultânea e as medições de cálcio são determinadas dentro de 40 min. de carregamento.

[0219] Formação de Imagem: Um composto de teste é perfundido em células. A

capacidade de contração simultânea e as relações transientes de cálcio são determinadas na linha de base e após a adição do composto. As células são digitalmente visualizadas e a capacidade de contração determinada como descrito acima, usando um filtro vermelho no trajeto de luz para evitar a interferência com medições de cálcio fluorescente. O software e o hardware de aquisição e análise para a análise transiente de cálcio são obtidos da IonOptix. A instrumentação para a medição de fluorescência inclui uma lâmpada de arco de xenônio e uma fonte de luz de excitação dual de Hyperswitch que alterna entre comprimentos de onda de 340 e 380 a 100 Hz por um espelho acionado por galvo. A luz enchida com um líquido fornece a luz de excitação dual ao microscópio e a fluorescência de emissão é determinada usando-se um tubo foto-multiplicador (PMT). A interface do sistema de fluorescência direciona o sinal de PMT e as relações são gravadas usando o programa de aquisição de IonWizard.

Análise:

[0220] Para cada célula, dez ou mais transientes de relação de cálcio e capacidade de contração no basal e após a adição do composto, quando é retirada uma média e são comparadas. Os transientes médios de capacidade de contração são analisados usando o programa de análise de IonWizard para determinar as alterações no comprimento diastólico, e encurtamento fracional (% de diminuição no comprimento diastólico). Os transientes de relação de cálcio médios são analisados usando o programa de análise de IonWizard para determinar as alterações nas relações diastólica e sistólica e o tempo de 75% para a linha de base (T_{75}).

Durabilidade:

[0221] Para determinar a durabilidade da resposta, os miócitos são desafiados com um composto de teste por 25 minutos, seguido por um período de lavagem de 2 min. A resposta de capacidade de contração é comparada em 5 e 25 min após a infusão do composto.

Potencial Limite:

[0222] Os miócitos são estimulados no campo em uma voltagem de aproximadamente 20% acima do limite. Nestes experimentos, a voltagem limite

(voltagem mínima para acelerar a célula) é empiricamente determinada, a célula acelerada até aquele limite e então o composto de teste é infundido. Após a atividade estar no estado estacionário, a voltagem é diminuída para 20 segundos e então reiniciada. A alteração dos canais de íon corresponde ao aumento ou diminuição do potencial de ação limite.

Frequência em Hz:

[0223] A capacidade de contração de miócitos em 3 Hz como a seguir: um ponto de tempo basal de 1 min. seguido por perfusão do composto de teste por 5 min. seguido por uma lavagem de 2 min. Após a capacidade de contração da célula ter retornado completamente para a linha de base, a frequência em Hz é diminuída para 1. Após um período de aclimação inicial, a célula é desafiada pelo mesmo composto. Como esta espécie, rato, exibe uma frequência de força negativa em 1 Hz, em 3 Hz, O FS da célula deve ser menor, mas a célula deve ainda responder pelo aumento de seu encurtamento fracional na presença do composto.

Aditivo com Isoproterenol:

[0224] Para demonstrar que um composto age através de um mecanismo diferente em relação ao isoproterenol estimulante adrenérgico, as células são carregadas com fura-2 e uma medição simultânea de capacidade de contração e relações de cálcio são determinadas. Os miócitos são sequencialmente desafiados com 5 μ M ou menos de um composto de teste, tampão, 2 nM de isoproterenol, tampão, e uma combinação de um composto de teste e isoproterenol.

Exemplo 13

Modelo in vitro de Modulação de ATPase de Miosina Cardíaca Dependente da Dose

[0225] As miosinas cardíacas de boi e de rato são purificadas a partir dos tecidos cardíacos respectivos. As miosinas de músculo de esqueleto e lise usadas nos estudos de especificidade são purificadas do músculo de esqueleto de coelho e de moela de galinha, respectivamente. Todas as miosinas usadas nos ensaios são convertidas em uma forma solúvel de cabeça única (S1) por uma proteose limitada com quimiotripsina. Outros componentes sarcoméricos: complexo de troponina, tropomiosina e actina são purificadas de corações de boi (sarcômero cardíaco) ou

músculo pectoral de galinha (sarcômero de esqueleto).

[0226] A atividade de miosinas é monitorada pela medição das taxas de hidrólise de ATP. A ATPase de miosina é muito significativamente ativada por filamentos de actina. A transformação de ATP é delectada em um ensaio enzimático acoplado usando piruvato quinase (PK) e lactato desidrogenase (LDH). Neste ensaio, cada ADP produzido como um resultado de hidrólise de ATP é reciclado para ATP por PK com uma oxidação simultânea da molécula de NADH por LDH. A oxidação de NADH pode ser convenientemente monitorada pela diminuição na absorbância em comprimento de ondas de 340 nm.

[0227] As respostas de dose são medidas usando um ensaio de ATPase acoplado a piruvato quinase e lactato desidrogenase, tamponado com cálcio, contendo os seguintes reagentes (concentrações expressadas são as concentrações de ensaio finais): PIPES de potássio (12 mM), $MgCl_2$ (2 mM), ATP (1 mM), DTT (1 mM), BSA (0,1 mg/ml), NADH (0,5 mM), PEP (1,5 mM), piruvato quinase (4 U/ml), lactato desidrogenase (8 U/ml), e antiespumante (90 ppm). O pH é ajustado para 6,80 a 22 °C pela adição de hidróxido de potássio. Os níveis de cálcio são controlados por um sistema de tamponamento contendo 0,6 mM de EGTA e concentrações variáveis de cálcio, para alcançar uma concentração de cálcio livre de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M.

[0228] Os componentes de proteína específicos para este ensaio são subfragmento-1 de miosina cardíaca bovina (tipicamente 0,5 μ M), actina cardíaca bovina (14 μ M), tropomiosina cardíaca bovina (tipicamente 3 μ M), e troponina cardíaca bovina (tipicamente 3-8 μ M). As concentrações de extrato de tropomiosina e troponina são determinadas empiricamente, por titulação para alcançar diferença máxima na atividade de ATPase quando medida na presença de 1 mM de EGTA versus aquela medida na presença de 0,2 mM de $CaCl_2$. A concentração exata de miosina no ensaio é também determinada empiricamente, por titulação para alcançar uma taxa desejada de hidrólise de ATP. Isto varia entre preparações de proteína, devido às variações na fração de moléculas ativas em cada preparação.

[0229] As respostas de doses dos compostos são tipicamente medidas na concentração de cálcio correspondendo a 50% de atividade de ATPase máxima

(pCa₅₀), então um experimento preliminar é realizado para testar a resposta da atividade de ATPase para concentrações de cálcio livre na faixa de 1×10^{-4} M a 1×10^{-8} M. Subsequentemente, a mistura de ensaio é ajustada para o pCa₅₀ (tipicamente 3×10^{-7} M). Os ensaios são realizados primeiro preparando-se uma série de diluição de composto de teste, cada um com uma mistura de ensaio contendo Pipes de potássio, MgCl₂, BSA, DTT, piruvato quinase, lactato desidrogenase, subfragmento 1 de miosina, antiespumante, EGTA, CaCl₂, e água. O ensaio é iniciado pela adição de um volume igual de solução contendo Pipes de potássio, MgCl₂, BSA, DTT, ATP, NADH, PEP, actina, tropomiosina, troponina, antiespumante, e água. A hidrólise de ATP é monitorada por absorbância a 340 nm. A curva de resposta de dose resultante é ajustada pela equação de 4 parâmetros $y = \text{Fundo} + ((\text{Topo} - \text{Fundo}) / (1 + ((\text{EC}_{50}/X)^{\text{Monte}})))$. A AC1.4 é definida como a concentração na qual a atividade de ATPase é 1,4 vezes maior que o fundo da curva de dose.

[0230] A capacidade de um composto de ativar a miosina cardíaca é avaliada pelo efeito do composto na ATPase estimulada por actina de um subfragmento S1. Os filamentos de actina no ensaio são decorados com troponina e tropomiosina e concentração de Ca²⁺ é ajustada para um valor que resultaria em 50% de ativação máxima. S1 ATPase é medida na presença de uma série de diluição do composto. A concentração do composto requerida para a ativação de 40% acima da taxa de ATPase medida na presença de controle (volume equivalente de DMSO) é relatada como AC₄₀.

Exemplo 14

Ensaio de Encurtamento Fracional in vivo

Animais:

[0231] Ratos Sprague Dawley Machos do Charles River Laboratories (275-350 g) são usados para estudos de infusão e eficácia de bolo. Os animais com insuficiência cardíaca são descritos abaixo. Eles são alojados dois por gaiola e têm acesso a comida e água ad libidum. Há um período mínimo de aclimação de três dias antes dos experimentos.

Ecocardiografia:

[0232] Os animais são anestesiados com isofurano e mantidos dentro de um plano cirúrgico durante todo o procedimento. A temperatura corporal de núcleo é mantida em 37 °C usando-se um dispositivo de aquecimento. Uma vez anestesiados, os animais são depilados e um removedor de pêlos é aplicado para remover todos os traços de pele da área do peito. Na área do peito é também aplicado EtOH 70% e gel de ultra-som. Usando um sistema de ultra-som da GE System Vingmed (General Electric Medical Systems), uma sonda de 10 MHz é colocada na parede do peito e imagens são adquiridas na vista de eixo curto no nível dos músculos papilares. As imagens de modo M em 2-D do ventrículo esquerdo são tiradas antes de, ou após, a injeção ou infusão do bolo de composto. O encurtamento fracional in vivo ((diâmetro diastólico final - diâmetro sistólico final)/diâmetro diastólico final x 100) é determinado por análise das imagens de modo M usando o programa de software da GE EchoPak.

Eficácia de Infusão e Bolo

[0233] Para os protocolos de bolo e infusão, o encurtamento fracional é determinado usando ecocardiografia como descrito acima. Para os protocolos de bolo e infusão, cinco imagens de Modo M de pré-dosagem são tiradas em intervalos de 30 segundos antes da injeção ou infusão de compostos no bolo. Após a injeção, as imagens de modo M são tiradas em intervalos de 1 min e em cinco minutos até 30 minutos. A injeção no bolo (0,5-5 mg/kg) ou infusão é via um cateter de veia de cauda. Os parâmetros de infusão são determinados a partir dos perfis farmacocinéticos dos compostos. Para infusão, os animais receberam uma dose de carga de 1 minuto imediatamente seguida por uma dose de infusão de 29 minutos via um cateter de veia de cauda. A dose de carregamento é calculada pela determinação da concentração alvo x volume de distribuição em estado estacionário. A concentração de dose de manutenção é determinada retirando-se a concentração alvo x a folga. Os compostos são formulados em um veículo de cavitron de 25% para protocolos de bolo e infusão.

Exemplo 15

Hemodinâmica em animais de insuficiência cardíaca e normais

[0234] Os animais são anestesiados com isofurano, mantidos dentro de um plano

cirúrgico, e então depilados na preparação para caracterização. Uma incisão é feita na região da nuca e a artéria da carótida direita clareada e isolada. Um Cateter de Pressão de Micro-ponta de 2 French Millar (Millar Instruments, Houston, TX) é canulado na artéria da carótida direita e rosqueado após a aorta e no ventrículo esquerdo. As leituras de pressão diastólica final, $\max + \text{/- } dp/dt$, pressões sistólicas e taxa cardíaca são determinadas continuamente enquanto o composto ou veículo é infundido. As medições são gravadas e analisadas usando um PowerLab e o programa de software Chart 4 (ADInstruments, Mountain View, CA). As medições de hemodinâmica são realizadas em uma concentração de infusão selecionada. As amostras de sangue são tomadas para determinar a concentração no plasma dos compostos.

Exemplo 16

Modelo de Oclusão da Artéria Coronária Esquerda de insuficiência cardíaca Congestiva

Animais:

[0235] Ratos CD Sprague-Dawley machos (220-225 g; Charles River) são usados neste experimento. Os animais são deixados com acesso livre à água e uma dieta de roedores comercial sob condições de laboratório padrão. A temperatura ambiente é mantida em 20-23°C e a iluminação ambiente está em um ciclo de claro-escuro de 12/12 horas. Os animais são aclimatados ao ambiente de laboratório de 5 a 7 dias antes do estudo. Os animais ficam em jejum durante a noite antes da cirurgia.

Procedimento de Oclusão

[0236] Os animais são anestesiados com cetamina/xilazina ((95 mg/kg e 5 mg/kg) e incubados com um cateter intravenoso modificado com calibre 14-16. O nível de anestesia é verificado por um beliscão com o polegar. A temperatura corporal do núcleo é mantida em 37°C usando-se um cobertor de aquecimento. A área da cirurgia é presa e esfregada. O animal é colocado na posição deitada lateral direita e inicialmente colocado em um ventilador com uma pressão de inspiração de pico de 10-15 cm de H₂O e uma taxa de respiração de 60-110 respirações/min.

100% de O₂ é fornecido aos animais pelo ventilador. O local da cirurgia é lavado com lavador cirúrgico e álcool. Uma incisão é feita sobre a gaiola da costela no 4°-5° espaço intercostal. Os músculos subjacentes são dissecados com cuidado para evitar a veia torácica lateral, para expor os músculos intercostais. A cavidade do peito é perfurada entre o 4° e o 5° espaço intercostal, e a incisão se expandiu para permitir a visualização do coração. O pericárdio é aberto para expor o coração. Uma sutura 6-0 com uma agulha afilada é passada em torno da artéria coronária esquerda próxima à sua origem, que fica em contato com a margem esquerda do cone pulmonar, em cerca de 1 mm da inserção do suplemento auricular esquerdo. A artéria coronariana esquerda é ligada amarrando-se a sutura em torno da artéria ("LCL"). Os animais falsos são tratados da mesma forma, com a exceção de que a sutura não é ligada. A incisão é fechada em três camadas. O rato é ventilado até ser capaz de se ventilar sozinho. Os ratos são ex-tubados e deixados recuperar em um dispositivo de aquecimento. Os animais recebem buprenorfina (0,01-0,05 mg/kg de SQ) para analgesia pós-operatória. Quando acordados, eles são retornados para sua gaiola. Os animais são monitorados diariamente quanto aos sinais de infecção ou dor. Os animais infectados ou moribundos sofreram eutanásia. Os animais são pesados uma vez por semana.

Análise de Eficácia

[0237] Aproximadamente oito semanas após a cirurgia de infarto, os ratos são escaneados para os sinais de infarto de miocárdio usando ecocardiografia. Somente aqueles animais com encurtamento fracional diminuído comparados com ratos falsos são utilizados em outros experimentos. Em todos os experimentos, há quatro grupos, falso + veículo, falso + composto, LCL + veículo e LCL + composto. Em 10-12 semanas após LCL, os ratos são infundidos em uma concentração de infusão selecionada. Como antes, cinco imagens de Modo M pré-dose são tiradas em intervalos de 30 segundos antes da infusão dos compostos e imagens no Modo M são tiradas em intervalos de 30 segundos até 10 minutos e a cada minuto ou em intervalos de cinco minutos depois. O encurtamento fracional é determinado a partir das imagens no modo M. As comparações entre o encurtamento fracional pré-dose

e o tratamento do composto são realizadas por ANOVA e pos-hoc Student -Newman - Keuls. Os animais são deixados recuperar e dentro de 7-10 dias os animais são novamente infundidos com compostos usando o protocolo hemodinâmico para determinar as alterações hemodinâmicas dos compostos em animais com insuficiência cardíaca. No final da infusão, os ratos são mortos e os pesos do coração são determinados.

[0238] Quando testadas como descrito nos Exemplos 10-16, as entidades químicas descritas aqui são mostradas terem a atividade desejada.

[0239] Embora a presente invenção tenha sido descrita com referência às formas de realização específicas, deve ser entendido por aqueles versados na técnica que várias alterações podem ser feitas e equivalentes podem ser substituídos sem se afastar do real espírito e escopo da presente invenção. Em adição, muitas modificações podem ser feitas para adaptar uma situação particular, material, composição de matéria, processo, etapas de processo, ao objetivo, espírito e escopo da presente invenção. Todas tais modificações são pretendidas para estarem dentro do escopo da presente invenção. Todas as patentes e publicações citadas acima são desta forma incorporadas aqui como referência.

Exemplo 17

Capacidade de Contração Cardíaca in vitro e in vivo em um Modelo de Rato de Insuficiência Cardíaca

[0240] Um ensaio de miofibrila é usado para identificar os compostos (ativadores de miosina) que ativam diretamente a ATPase de miosina cardíaca. O mecanismo celular de ação, a função cardíaca in vivo em ratos Sprague Dawley (SD), e a eficácia em ratos SD com insuficiência cardíaca definida para composto ativo é então determinada. A capacidade de contração celular foi quantificada usando uma estratégia de detecção de borda e transiente de cálcio medido usando miócitos cardíacos de rato adulto carregado com fura-2. A capacidade de contração aumentou sobre uma linha de base dentro de 5 minutos de exposição a um composto ativo (0,2 M) sem alterar o transiente de cálcio. A combinação de composto ativo com isoproterenol (β -adrenérgico agonista) deve resultar somente

em um aumento adicional na capacidade de contração sem outra alteração no transiente de cálcio demonstrando que o composto ativo não estava inibindo a via de PDE. A função contráctil in vivo em ratos SD anestesiados é quantificada usando ecocardiografia (modo M) e medições de pressão simultâneas. Os ratos SD são infundidos com um veículo ou composto ativo em 0,25-2,5 mg/kg/h. O composto ativo deve aumentar o encurtamento fracional (FS) e a fração de ejeção (EF) em uma maneira dependente de dose sem nenhuma alteração significativa em pressões sanguíneas periféricas ou taxa cardíaca, exceto na dose mais alta. Os ratos com insuficiência cardíaca definida induzidos por ligação coronariana esquerda, ou ratos tratados com falso têm aumentos similares e significativos em FS e ES quando tratados com 0,7 - 1,2 mg/kg/h de composto ativo. Em suma, o composto ativo aumentou a capacidade de contração cardíaca sem aumentar o transiente de cálcio e foi eficaz em um modelo de rato de insuficiência cardíaca, indicando que o composto ativo pode ser um terapêutico útil no tratamento de insuficiência cardíaca humana.

Exemplo 18

Farmacologia

[0241] A farmacologia de pelo menos uma entidade química descrita aqui é investigada em miócitos cardíacos de rato adulto isolados, ratos anestesiados, e em um modelo de cão cronicamente instrumentalizado de insuficiência cardíaca induzida por infarto do miocárdio combinado com aceleração ventricular rápida. O composto ativo aumenta a capacidade de contração de miócito cardíaco ($EC_{20} = 0,2$ M), mas não aumenta a grandeza ou altera a cinética do transiente de cálcio em concentrações de até 10 M em miócitos carregados com Fura-2. O composto ativo (30 M) não inibe a fosfodiesterase tipo 3.

[0242] Em ratos anestesiados, o composto ativo aumenta o encurtamento fracional ecocardiográfico de 45 5,1% para 56 4,6% após uma infusão de 30 minutos em 1,5 mg/kg/h ($n=6$, $p < 0,01$).

[0243] Em cães conscientes com insuficiência cardíaca, o composto ativo (0,5 mg/kg de bolo, então 0,5 mg/kg/h i.v. por 6-8 horas) aumenta o encurtamento

fracional por 74 7%, saída cardíaca por 45 9%, e volume de derrame em 101 19%. A taxa cardíaca diminui por 17 4% e a pressão atrial esquerda cai de 22 2 mmHg ($p < 0,05$ para todos). Em adição, nem a pressão arterial média nem o fluxo sanguíneo coronariano muda significativamente. A função diastólica não é impedida nesta dose. Não há mudanças significativas em um grupo tratado por veículo. O composto ativo melhorou a função cardíaca em uma maneira que sugere que os compostos desta classe podem ser benéficos em pacientes com insuficiência cardíaca.

Exemplo 19

Composição Farmacêutica

[0244] Uma composição farmacêutica para administração intravenosa é preparada da seguinte maneira.

[0245] 1 mg/ml (como base livre) de solução IV com o veículo sendo 50 mM de ácido cítrico, pH ajustado para 5,0 com NaOH:

Composição	Fórmula Unitária (mg/ml)
Agente Ativo	1,00
Ácido Cítrico	10,51
Hidróxido de Sódio	qs até pH 5,0
Água para Injeção (WFI)	qs até 1 ml

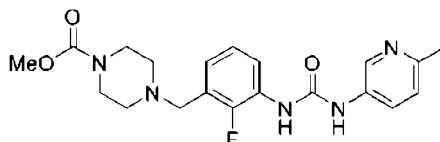
- Todos os componentes diferentes do composto ativo são compatíveis com USP/Ph. Eur.

[0246] Um vaso adequado é enchido com WFI até aproximadamente 5% do volume da solução total. O ácido cítrico (10,51 g) é pesado, adicionado ao vaso e agitado para produzir ácido cítrico 1 M. O agente ativo (1,00 g) é pesado e dissolvido na solução de ácido cítrico 1 M. A solução resultante é transferida para um vaso adequado maior e WFI é adicionado até aproximadamente 85% do volume de solução total. O pH da solução global é ajustado para 5,0 com NaOH 1N. A solução é levada até seu volume final (1 litro) com WFI.

REIVINDICAÇÕES

1. Composto ou sal farmaceuticamente aceitável, caracterizado pelo fato de ser

4-[(2-flúor-3-[(6-metil(3-piridil))amino]carbonilamino}fenil)metil]piperazinacarboxilato de metil e ter a estrutura



2. Composição farmacêutica, caracterizada pelo fato de compreender um excipiente, carreador ou adjuvante farmaceuticamente aceitável e pelo menos o composto ou sal tal como definidos na reivindicação 1.

3. Composição farmacêutica, de acordo com a reivindicação 2, caracterizada pelo fato de que a composição é formulada em uma forma escolhida de fluidos injetáveis, aerossóis, tabletes, pílulas, cápsulas, xaropes, cremes, géis, e emplastros transdérmicos.

4. Uso do composto ou sal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser na fabricação de um medicamento para tratar doença cardíaca.

5. Uso do composto ou sal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar insuficiência cardíaca.

6. Uso do composto ou sal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar insuficiência cardíaca congestiva.

7. Uso do composto ou sal como definido na reivindicação 1, caracterizado pelo fato de ser para a fabricação de um medicamento para tratar insuficiência cardíaca sistólica.