



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 277 271**

51 Int. Cl.:
A61K 31/4155 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 451/02 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **04751319 .7**
86 Fecha de presentación : **05.05.2004**
87 Número de publicación de la solicitud: **1622610**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **08.02.2006**

54 Título: **Derivados de 1-(2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea y compuestos relacionados como inhibidores de la p38 cinasa y/o inhibidores del TNF para el tratamiento de inflamaciones.**

30 Prioridad: **06.05.2003 US 468285 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.07.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.07.2007

73 Titular/es: **Aventis Pharmaceuticals, Inc.**
300 Somerset Corporate Boulevard
Bridgewater, New Jersey 08807, US

72 Inventor/es: **Borcherding, David, R.;**
Gross, Alexandre;
Shum, Patrick, Wai-Kwok;
Willard, Nicole y
Freed, Brian, S.

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

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

DESCRIPCIÓN

Derivados de 1-(2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea y compuestos relacionados como inhibidores de la p38 cinasa y/o inhibidores del TNF para el tratamiento de inflamaciones.

La presente invención se refiere a pirazoles, a su preparación, a composiciones farmacéuticas que contienen estos compuestos y a su uso farmacéutico en el tratamiento de estados de enfermedad capaces de modularse por la inhibición de la p38 cinasa y/o el factor de necrosis tumoral (TNF).

La P38 cinasa es una proteína cinasa activada por agresión/mitógenos, ampliamente expresada que es activada por la cascada de fosforilación compleja por inflamación y otros estímulos. Cumple una función importante en la regulación de la producción del TNF-alfa y otras citocinas proinflamatorias tales como IL-1beta. Datos sólidos indican que la p38 regula la liberación del TNF-alfa en el nivel post-transcripcional vía los elementos reguladores que se unen a la región AU-rich 3'-no traducida del ARNm para el TNF-alfa. Además de regular las proteínas inflamatorias, la p38 también controla la expresión de proteínas implicadas en la transducción de respuestas al dolor en las neuronas periféricas y centrales. Por lo tanto, los inhibidores de p38 cinasa son útiles para el tratamiento de cuadros inflamatorios asociados con la superproducción de TNF-alfa y otras citocinas pro-inflamatorias, como también hipersensibilidad al dolor.

El factor de necrosis tumoral (TNF) es una citoquina proinflamatoria importante que produce necrosis hemorrágica de tumores y posee otras actividades biológicas importantes. El TNF se libera por macrófagos activados, linfocitos T activados, células destructoras naturales, mastocitos y basófilos, fibroblastos, células endoteliales y astrocitos cerebrales entre otras células.

Las acciones *in vivo* principales del TNF pueden clasificarse en general como inflamatorias y catabólicas. Se ha implicado como mediador del choque endotóxico, inflamación de las articulaciones y de las vías respiratorias, estados de deficiencia inmune, rechazo de aloinjertos y en la caquexia asociada con enfermedades malignas y algunas infecciones parasitarias. En vista de la asociación de los altos niveles séricos de TNF con un pronóstico deficiente en septicemia, enfermedad de injerto contra hospedador y síndrome de insuficiencia respiratoria en adultos, y su papel en muchos otros procesos inmunológicos, este factor se considera un mediador importante de la inflamación general.

El TNF induce o activa los neutrófilos, eosinófilos y células endoteliales para liberar mediadores que dañan los tejidos y aumentar la expresión de moléculas de adhesión. En los fibroblastos, el TNF estimula la producción de colagenasa, una enzima implicada en la destrucción de las articulaciones en la artritis reumatoidea y otras metaloproteinasas. El TNF también activa los monocitos, macrófagos y linfocitos T hasta causar la producción de factores estimulantes de colonias y otras citocinas pro-inflamatorias tales como IL-1, IL-6, IL-8 y GM-CSF, que en algunos casos median los efectos finales del TNF. La capacidad del TNF de activar los linfocitos T, monocitos, macrófagos y células relacionadas se ha implicado en la progresión de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Con el fin de que estas células se infecten con el VIH y para que tenga lugar la replicación del VIH, las células deben mantenerse en un estado activado. Se ha demostrado que algunas citoquinas tales como TNF activan la replicación de VIH en monocitos y macrófagos. Se cree que ciertas características del choque endotóxico tales como fiebre, acidosis metabólica, hipotensión y coagulación intravascular están mediadas por las acciones del TNF. La caquexia asociada con ciertos estados de enfermedad está mediada por efectos indirectos sobre el catabolismo de las proteínas. El TNF también promueve la resorción ósea y la síntesis de proteínas en fase aguda.

El TNF-alfa inhibe la transcripción del gen de la proteína C surfactante, que puede contribuir a anomalías de la homeostasis de surfactante asociada con lesiones e infecciones pulmonares, induce la hipersecreción de mucina y media el reclutamiento de neutrófilos y eosinófilos durante la inflamación de las vías respiratorias. Aunque el TNF-alfa inhibe la síntesis de colágeno en los fibroblastos, varios estudios indican que es pro-fibrótico *in vivo*. Por lo tanto, al inhibir la producción del TNF-alfa, los compuestos de la invención son útiles para suprimir la inflamación y la remodelación de las vías respiratorias que ocurre en el asma.

El TNF-alfa está presente a alta concentración en el esputo de pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), particularmente durante exacerbaciones. El TNF-alfa induce la producción de diversas proteínas inflamatorias, incluyendo quimiocinas y proteasas, en las células epiteliales y macrófagos. Las concentraciones en suero de TNF-alfa y la producción estimulada de TNF-alfa de monocitos de sangre periférica se incrementan en pacientes con EPOC con pérdida de peso, sugiriendo que puede cumplir una función en la caquexia de EPOC grave. Por lo tanto, los compuestos de la invención a través de la inhibición de TNF-alfa son útiles para revertir el deterioro esquelético que se ve en EPOC, como también para reducir la respuesta inflamatoria de las vías respiratorias en esta enfermedad.

El TNF-alfa inhibe la capacidad de la insulina de estimular la captación de glucosa en el tejido adiposo. En la obesidad, se cree que el exceso de producción de TNF ocasiona un estado resistente a insulina. Por lo tanto, al bloquear la liberación de TNF, los compuestos de la invención son útiles en el tratamiento de la diabetes.

El TNF-alfa puede inducir angiogénesis en tejido normalmente avascular, posiblemente a través de la elevación de otras citocinas pro-inflamatorias, la elevación de moléculas de adhesión, estimulación de expresión de metaloproteína de matriz y aumento de la producción de prostaglandina. Por lo tanto, la inhibición de la liberación de TNF-alfa

mediante los compuestos de la invención tendrá un beneficio en enfermedades dependientes de angiogénesis incluida la artritis, retinopatías diabéticas y cáncer.

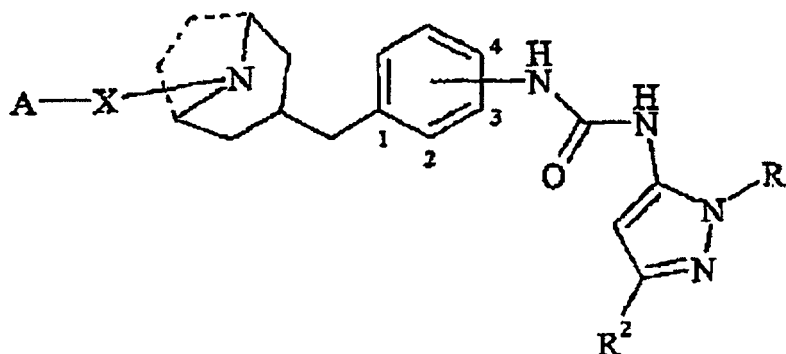
El factor de necrosis tumoral (TNF) y otras citocinas (p. ej., la interleucina 1) cumplen una función importante en la patogenia de lesiones ateroscleróticas de la arteria coronaria, el evento isquémico agudo asociado con infarto de miocardio, la progresión de miocardiopatías o la pérdida de la función del miocardio en la insuficiencia cardíaca congestiva. Por lo tanto, al inhibir el TNF-alfa y otras citocinas inflamatorias, los compuestos de la invención serán útiles para el tratamiento de cardiopatías, incluyendo infarto de miocardio, trombosis, angina y síndrome coronario agudo.

El TNF-alfa cumple una función importante en la muerte neuronal que ocurre en las enfermedades neurodegenerativas. Además, la p38 está implicada en la apoptosis neuronal. Por lo tanto, los compuestos de la invención, a través de la inhibición del TNF-alfa o de la supresión de la apoptosis neuronal, son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Huntington y la enfermedad de Parkinson, como también apoplejías.

La descripción de este documento se refiere a estados de enfermedad asociados con TNF incluyendo los estados de enfermedad relacionados con la producción del propio TNF, y estados de enfermedad asociados con otra citoquina tales como, pero sin limitación IL-1 o IL-6, que se modulan por asociación con el TNF. Por ejemplo, un estado de enfermedad asociado con IL-1, donde la producción o acción de BL-1 que se exagera o segrega en respuesta al TNF, se consideraría un estado de enfermedad asociado con el TNF. El TNF-alfa y el TNF-beta también se denominan en este documento colectivamente "TNF" a menos que se indique específicamente otra cosa, ya que hay una homología estructural estrecha entre el TNF-alfa (cachectina) y el TNF-beta (linfotoxina) y los dos tienen capacidad de inducir respuestas biológicas similares y de unirse al mismo receptor celular.

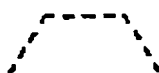
Hemos descubierto ahora un nuevo grupo de pirazoles que tienen valiosas propiedades farmacéuticas, en particular, la capacidad de regular proteínas que median la actividad celular, por ejemplo, la p38 cinasa y el TNF.

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención se refiere a compuestos de Fórmula (I)



Fórmula (I)

en la que



es un puente etileno opcional;

R^1 es alquilo, cicloalquilo, arilo o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino, o R^1 es piridilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino;

R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxilquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, o R^2 es arilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y alcoxi;

X es $-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$, $-S(O)_2-$ o $-NH-C(O)-$; y

A es alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxilquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxilquilo opcionalmente sustituido, ariloxi op-

- cionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi
 5 opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido; o
- 10 un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un éster de dicha sal o solvato.

En la presente memoria, la expresión “compuestos de la invención”, y expresiones equivalentes, abarcan compuestos de Fórmulas (I) a (VI) según lo anteriormente descrito, en donde la expresión incluye los profármacos, las sales farmacéuticamente aceptables y los solvatos, p. ej., hidratos, si el contexto lo permite. De forma similar, la referencia
 15 a intermedios, tanto si se reivindican como si no, pretende incluir sus sales y solvatos, cuando el contexto lo permita. Para que sea más claro, los casos concretos en los que el contexto lo permita se indican a veces en el texto, pero estos casos son sólo ilustrativos y no pretenden excluir otros casos en los que el contexto lo permita.

20 Como se han usado anteriormente y a lo largo de la descripción de la invención, debería entenderse que los siguientes términos, a menos que se indique otra cosa, tienen los siguientes significados:

“Paciente” incluye tanto seres humanos como otros mamíferos.

25 “Acilo” significa un grupo H-CO- o alquil-CO-, donde el grupo alquilo es como se describe en esta memoria.

“Acilamino” es un grupo acil-NH, en el que acilo es como se define en esta memoria.

30 “Alquenilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene uno o más dobles enlaces carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Los grupos alquenilo preferidos tienen 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena. “Ramificado”, tal como se utiliza en la presente y a lo largo del texto, significa que uno o más grupos alquilo inferior, como metilo, etilo o propilo, están
 35 aproximadamente 2 a aproximadamente 4 átomos de carbono en la cadena, que puede ser lineal o ramificada. Los grupos alquenilo ejemplares incluyen etenilo, propenilo, n-butenilo, i-butenilo, 3-metilbut-2-enilo, n-pentenilo, heptenilo, octenilo, ciclohexilbutenilo y decenilo. “Alquenilo opcionalmente sustituido” significa un grupo alquenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

40 “Alcoxi” se refiere a un grupo alquil-O- en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Grupos alcoxi ilustrativos incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, i-propoxi, n-butoxi y heptoxi.

“Alcoxi opcionalmente sustituido” significa un grupo alcoxi que puede estar sustituido en la porción alquilo por uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

45 “Alcoxialquilo” significa un grupo alquil-O-alquilo-, en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos alcoximetilo ejemplares incluyen metoximetilo y etoximetilo. “Alcoxialquilo opcionalmente sustituido” significa un alcoxialquilo que puede estar sustituido en las porciones alquilo por uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

50 “Alcoxicarbonilo” significa un grupo alquil-O-CO-, en el que el grupo alquilo es como se describe en la presente. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen metoxi- y etoxicarbonilo.

55 “Alquilo” significa, a menos que se especifique lo contrario, un grupo hidrocarbonado alifático que puede ser lineal o ramificado con aproximadamente 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquilo especiales tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos alquilo ilustrativos incluyen grupos alquilo C1-6 tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, sec-butilo, isobutilo y t-butilo. “Alquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo alquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo, donde “sustituyente del grupo alquilo” incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxicarbonilo, alquilendioxi, alquil-
 60 sulfino, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxicarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxicarbonilo, arilsulfino, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, oxo, trifluorometilo, Y⁷Y⁸N-, Y⁷Y⁸NCO-, Y⁷Y⁸NSO₂-, donde Y⁷ y Y⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, o Y⁷ y Y⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo alicíclico saturado que contiene
 65 nitrógeno, que contiene entre 3 y 7 miembros, Y⁷Y⁸N-alquilenilo C₂₋₆-Z²-, donde Z² es O, NR⁵ o S(O)_n, y donde R⁵ es hidrógeno o alquilo, y n es 1 ó 2, alquil-C(=O)-Y⁷N- o alquil-SO₂-Y⁷N-.

La expresión “alquileno” significa un hidrocarburo bivalente lineal o ramificado que tiene de 1 a aproximadamente 15 átomos de carbono. Los grupos alquileno particulares son grupos alquileno inferior que tienen de 1 a aproximadamente 6 átomos de carbono. Los grupos ilustrativos incluyen metileno y etileno.

5 “Alquilsulfínilo” significa un grupo alquil-SO- donde el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos preferidos son aquellos en los que grupo alquilo es alquilo C₁₋₆.

10 “Alquilsulfonilo” significa un grupo alquil-SO₂- donde el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos preferidos son aquellos en los que grupo alquilo es alquilo C₁₋₆.

“Alquilsulfonilcarbamoilo” significa un grupo alquil-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alquilsulfonilcarbamoilo preferidos son aquellos en los que el grupo alquilo es alquilo C₁₋₆.

15 “Alquiltio” significa un grupo alquil-S-, donde el grupo alquilo es como se ha descrito previamente. Los grupos alquiltio ilustrativos incluyen metiltio, etiltio, isopropiltio y heptiltio.

20 “Alquinilo” significa un grupo hidrocarbonado alifático que contiene un triple enlace carbono-carbono y que puede ser lineal o ramificado con aproximadamente 2 a aproximadamente 15 átomos de carbono en la cadena. Grupos alquinilo preferidos tienen 2 a aproximadamente 12 átomos de carbono en la cadena; y más preferiblemente de aproximadamente 2 a aproximadamente 6 átomos de carbono en la cadena. Los ejemplos de grupos alquinilo incluyen etinilo, propinilo, n-butinilo, i-butinilo, 3-metilbut-2-ino y n-pentinilo. “Alquinilo opcionalmente sustituido” significa un grupo alquinilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

25 “Aroilo” significa un grupo aril-CO-, en el que el grupo arilo es como se describe en la presente memoria. Los grupos ilustrativos incluyen benzoilo y 1- y 2-naftoilo.

“Aroilamino” es un grupo aroil-NH-, en el que aroilo es como se definió previamente.

30 “Arilo” como un grupo o parte de un grupo significa: (i) un resto carbocíclico aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 6 a aproximadamente 14 átomos de carbono, como fenilo o naftilo; o (ii) resto carbocíclico aromático multicíclico parcialmente saturado en el que un arilo y un cicloalquilo o un grupo cicloalqueno se condensan para formar una estructura cíclica, como un anillo tetrahidronaftilo, indenilo o indanilo. Los grupos “arilo opcionalmente sustituidos” pueden estar sustituidos con uno o más sustituyentes del grupo arilo que pueden ser iguales o diferentes, donde “sustituyente del grupo arilo” incluye, por ejemplo, acilo, acilamino, alcoxi, alcoxycarbonilo, alquilendioxi, alquilsulfínilo, alquilsulfonilo, alquiltio, aroilo, aroilamino, arilo, arilalquilo, arilalcoxi, arilalcoxycarbonilo, arilalquiltio, ariloxi, ariloxycarbonilo, arilsulfimilo, arilsulfonilo, ariltio, carboxi, ciano, halo, heteroarilo, heteroarilo, heteroarilalquilo, heteroarilalcoxi, heteroarilamino, heteroariloxi, hidroxilo, nitro, trifluorometilo, Y⁷Y⁸N-, Y⁷Y⁸NCO-, Y⁷Y⁸NSO₂-, donde Y⁷ y Y⁸ son independientemente hidrógeno, alquilo, arilo, arilalquilo, heteroarilo y heteroarilalquilo, o Y⁷ y Y⁸, junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo alicíclico saturado que contiene nitrógeno, que contiene entre 3 y 7 miembros, Y⁷Y⁸N-alquileno C₂₋₆-Z²-, donde Z² es O, NR⁵ o S(O)_n, y donde R⁵ es hidrógeno o alquilo, y n es 1 ó 2, alquil-C(=O)-Y⁷N- o alquil-SO₂-Y⁷N- o alquilo opcionalmente sustituido con arilo, ciano, heteroarilo, hidroxilo o Y⁷Y⁸N-.

45 “Arilalquilo” significa un grupo aril-alquilo-, en el que los restos arilo y alquilo son como se describió previamente. Los grupos arilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos arilalquilo incluyen bencilo, 2-fenetilo y naftilometilo. “Arilalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilalquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

50 “Arilalcoxi” significa un grupo arilalquil-O- en el que el grupo arilalquilo es tal como se describió previamente. Los grupos arilalcoxi ilustrativos incluyen benciloxi y 1 ó 2-naftalenometoxi. “Arilalcoxi opcionalmente sustituido” significa un grupo arilalcoxi que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

55 “Arilalcoxialquilo” significa un grupo arilalquil-O-alquilo- en el que los grupos arilalquilo y alquilo son tal como se describió previamente. Los grupos arilalcoxialquilo incluyen benciloximetilo y 1 ó 2-naftalenometoximetilo. “Arilalcoxialquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo arilalcoxialquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

60 “Arilalcoxycarbonilo” significa un grupo arilalquil-O-CO- en el que el grupo arilalquilo es tal como se describió previamente. Un grupo arilalcoxycarbonilo ilustrativo es benciloxycarbonilo.

65 “Ariloxialquilo” significa un grupo aril-O-alquilo. Un grupo ariloxialquilo ilustrativo es fenoximetilo. “Ariloxialquilo opcionalmente sustituido” es un grupo ariloxialquilo que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

ES 2 277 271 T3

“Arilalquiltio” significa un grupo arilalquil-S-, donde el grupo arilalquilo es como se ha descrito previamente. Un grupo arilalquiltio de ejemplo es el benciltio.

“Ariloxi” significa un grupo aril-O-, en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Los ejemplos de grupos ariloxi incluyen fenoxi y naftoxi opcionalmente sustituidos. “Ariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo ariloxi que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

“Ariloxicarbonilo” significa un grupo aril-O-CO-, en el que el grupo arilo es como se describió previamente. Los ejemplos de grupos ariloxicarbonilo incluyen fenoxicarbonilo y naftoxicarbonilo.

“Arilsulfinilo” significa un grupo aril-SO- donde el grupo arilo es como se ha descrito previamente.

“Arilsulfonilo” significa un grupo aril-SO₂- donde el grupo arilo es como se ha descrito previamente.

“Arilsulfonilcarbamoilo” significa un grupo aril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente.

“Ariltio” significa un grupo aril-S, en el que el grupo arilo es como se ha descrito previamente. Los grupos ariltio ilustrativos incluyen feniltio y naftiltio.

“Cicloalquenilo” significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico que contiene por lo menos un doble enlace carbono-carbono y que tiene aproximadamente 5 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquenilo monocíclicos ilustrativos incluyen ciclopentenilo, ciclohexenilo y cicloheptenilo. Los anillos cicloalquenilo multicíclicos ejemplares incluyen norbornenilo. “Cicloalquenilo opcionalmente sustituido” significa un grupo cicloalquenilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Cicloalcoxialquilo” significa un grupo cicloalquil-O-alquilo en el que el grupo cicloalquilo es como se describe a continuación en este documento. Los grupos cicloalcoxialquilo ilustrativos incluyen ciclopropiloximetilo y ciclo-pentiloximetilo. “Cicloalcoxialquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo cicloalcoxialquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Cicloalquilo” significa un sistema de anillo no aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 3 a aproximadamente 10 átomos de carbono. Los anillos cicloalquilo monocíclicos ejemplares incluyen ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los anillos cicloalquilo multicíclicos ilustrativos incluyen perhidronaftilo, adamant-(1- ó 2-)ilo y norbornilo y grupos espirocíclicos, p. ej., espiro[4,4]non-2-ilo. “Cicloalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo cicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Cicloalquilalquilo” significa un grupo cicloalquil-alquilo-, en el que los restos cicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. Grupos cicloalquilalquilo monocíclicos de ejemplo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopentilmetilo, ciclohexilmetilo y cicloheptilmetilo. “Cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo cicloalquilalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

La expresión “cicloalquiloxi” significa un grupo cicloalquil-O- en el que el grupo cicloalquilo es como se ha descrito anteriormente en este documento. Los grupos cicloalquiloxi ilustrativos incluyen ciclopropiloxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi y cicloheptiloxi. “Cicloalquiloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo cicloalquiloxi que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Halo” o “halógeno” significa flúor, cloro, bromo o yodo. Se prefieren flúor o cloro.

“Heteroarilo” significa un grupo heteroaril-CO-, en el que el grupo heteroarilo es como se describe en la presente. Los ejemplos de grupos incluyen piridilcarbonilo.

La expresión “heteroaroilamino” significa un grupo heteroaroil-NH- en el que el resto heteroarilo es como se ha descrito anteriormente.

“Heteroarilo” como un grupo o parte de un grupo indica un resto orgánico aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 miembros de anillo en los que uno o más de los miembros de anillo es/son elemento(s) distintos de carbono, por ejemplo nitrógeno, oxígeno o azufre. Los ejemplos de grupos heteroarilo adecuados incluyen grupos bencimidazolilo, benzofurilo, furilo, indolilo, imidazolilo, isoxazolilo, isoquinolinilo, isotiazolilo, oxadiazolilo, pirazinilo, piridazinilo, pirazolilo, piridilo, pirimidinilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolinilo, 1,3,4-tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo y triazolilo. “Heteroarilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

“Heteroarilalquilo” significa un grupo heteroaril-alquilo-, en el que los restos heteroarilo y alquilo son como se describió previamente. Los grupos heteroarilalquilo preferidos contienen un resto alquilo C₁₋₄. Grupos heteroarilalquilo ejemplares incluyen piridilmetilo. “Heteroarilalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilalquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heteroarilalcoxi” significa un grupo heteroaril-alquil-O-, en el que el grupo heteroarilalquilo es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ilustrativos incluyen piridilmetoxi. “Heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilalcoxi que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y que puede estar sustituido en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heteroarilalcoxialquilo” significa un grupo heteroarilalquil-O-alquilo- en el que los grupos heteroarilalquilo y alquilo son tal como se describió previamente. Los grupos heteroarilalcoxialquilo ilustrativos incluyen 4-piridilmetoximetilo y 3- ó 4-quinolinametoximetilo. “Heteroarilalcoxialquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroarilalcoxialquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en las porciones alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heteroariloxi” significa un grupo heteroaril-O-, en el que el grupo heteroarilo es como se describió previamente. Los grupos heteroariloxi ilustrativos incluyen piridiloxi. “Heteroariloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroariloxi que puede estar sustituido en la porción arilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo.

“Heteroariloxialquilo” significa un grupo heteroaril-O-alquilo-, en el que heteroarilo y alquilo son como se describió previamente. “Heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heteroariloxialquilo que puede estar sustituido en la porción heteroarilo con uno o más sustituyentes del grupo arilo, y en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heteroarilsulfonilcarbamoilo” significa un grupo heteroaril-SO₂-NH-C(=O)- en el que el grupo heteroarilo es como se ha descrito previamente.

“Heterocicloalquilo” significa un resto orgánico no aromático o parcialmente aromático monocíclico o multicíclico de aproximadamente 5 a aproximadamente 14 miembros de anillo que contiene uno o más heteroátomos seleccionados entre O, S o NY⁷. Los grupos heterocicloalquilo ilustrativos incluyen éteres cíclicos de 5-7 miembros tales como tetrahidrofuranos y perhidropirano. “Heterocicloalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heterocicloalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heterocicloalquilalquilo” significa un grupo heterocicloalquil-alquilo-, en el que los restos heterocicloalquilo y alquilo son como se describió previamente. “Heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heterocicloalquilalquilo que puede estar sustituido con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heterocicloalquiloxi” significa un grupo heterocicloalquil-O- en el que el heterocicloalquilo es como se definió previamente. “Heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido” significa un grupo heterocicloalquiloxi que puede estar sustituido en la porción heterocicloalquiloxi con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Heterocicloalquiloxialquilo” significa un grupo heterocicloalquil-O-alquilo en el que el heterocicloalquilo es como se definió previamente. “Heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido” significa un grupo heterocicloalquiloxialquilo que puede estar sustituido en la porción heterocicloalquiloxi o en la porción alquilo con uno o más sustituyentes del grupo alquilo.

“Hidroxialquilo” significa un grupo HO-alquilo- en el que el alquilo es como se definió previamente. Los grupos hidroxialquilo preferidos contienen alquilo C₁₋₄. Los grupos hidroxialquilo ilustrativos incluyen hidroximetilo y 2-hidroxietilo.

La expresión “Y⁷Y⁸N-” significa un grupo amino sustituido o sin sustituir, donde Y⁷ e Y⁸ son como se han descrito previamente. Grupos de ejemplo incluyen amino (H₂N-), metilamino, etilmetilamino, dimetilamino y dietilamino.

La expresión “Y⁷Y⁸NCO-” significa un grupo carbamoilo sustituido o sin sustituir, donde Y⁷ e Y⁸ son como se han descrito previamente. Los ejemplos de grupos son carbamoilo (H₂NCO-) y dimetilcarbamoilo (Me₂NCO-).

“Y⁷Y⁸NSO₂-” significa un grupo sulfamoilo sustituido o no sustituido, en el que Y⁷ e Y⁸ son como se han descrito previamente. Los grupos ilustrativos son sulfamoilo (H₂NSO₂-) y dimetilsulfamoilo (Me₂NSO₂-).

“Profármaco” significa un compuesto que es convertible *in vivo* por medios metabólicos (p. ej., hidrólisis) a un compuesto de Fórmula (I), incluyendo sus N-óxidos. Por ejemplo, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo puede convertirse por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental. Como alternativa, un éster de un compuesto de Fórmula (I) que contiene un grupo carboxi puede convertirse por hidrólisis *in vivo* a la molécula parental. Un profármaco ilustrativo es el éster de ácido acético de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A118.

“Solvato” significa una asociación física de un compuesto de la presente invención con una o más moléculas disolventes. Esta asociación física incluye un enlace de hidrógeno. En ciertos casos, el solvato podrá aislarse, por ejemplo, cuando una o más de las moléculas de disolvente se incorporan en la red de cristal del sólido cristalino. La expresión “solvato” incluye tanto los solvatos aislables como los de fase de disolución. Los solvatos representativos incluyen hidratos, etanolatos, metanolatos y similares.

Son ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo hidroxilo por ejemplo acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metanosulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Son ésteres adecuados de los compuestos de Fórmula (I) que contienen un grupo carboxi por ejemplo los descritos por F. J. Leinweber, *Drug Metab. Res.*, 1987, 18, página 379.

Una clase especialmente útil de ésteres de compuestos de Fórmula (I) que contiene un grupo hidroxilo se puede formar a partir de restos ácidos seleccionados entre aquellos descritos por Bundgaard *et. al.*, *J. Med. Chem.*, 1989, 32, páginas 2503-2507, e incluye (aminometil)-benzoatos sustituidos, por ejemplo dialquilamino-metilbenzoatos en los que los dos grupos alquilo pueden estar unidos y/o interrumpidos por un átomo de oxígeno o por un átomo de nitrógeno opcionalmente sustituido, p. ej., un átomo de nitrógeno alquilado, más especialmente (morfolino-metil)benzoatos, p. ej., 3- ó 4-(morfolinometil)-benzoatos, y (4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos, p. ej., 3- ó 4-(4-alquilpiperazin-1-il)benzoatos.

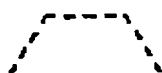
Algunos de los compuestos de la presente invención son básicos, y dichos compuestos son útiles en la forma de la base libre o en la forma de su sal de adición de ácido farmacéuticamente aceptable.

Las sales de adición de ácidos son una forma más conveniente para uso; y, en la práctica, el uso de la forma salina equivale, de forma inherente, al uso de la forma de base libre. Los ácidos que pueden utilizarse para preparar las sales de adición de ácidos incluyen, preferiblemente, aquellos que cuando se combinan con la base libre, producen sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos aniones no son tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes a la base libre no se ven viciados por los efectos secundarios atribuibles a los aniones. Aunque se prefieren las sales farmacéuticamente aceptables de dichos compuestos ácidos, todas las sales de adición de ácidos son útiles como fuentes de la forma de base libre incluso si la sal particular, *per se*, se desea sólo como un producto intermedio como, por ejemplo, cuando la sal se forma únicamente para propósitos de purificación e identificación o cuando se usa como intermedio en la preparación de una sal farmacéuticamente aceptable mediante procedimientos de intercambio iónico. Las sales farmacéuticamente aceptables dentro del alcance de la invención incluyen aquellas derivadas de ácidos minerales y ácidos orgánicos, e incluyen hidroháluros, p. ej., hidrocloreuros e hidrobromuros, sulfatos, fosfatos, nitratos, sulfamatos, acetatos, citratos, lactatos, tartratos, malonatos, oxalatos, salicilatos, propionatos, succinatos, fumaratos, maleatos, metileno-bis-b-hidroxinaftoatos, gentisatos, isetionatos, di-p-toluoiltartratos, metan-sulfonatos, etanosulfonatos, bencenosulfonatos, p-toluenosulfonatos, ciclohexilsulfamatos y quinatos.

Si el compuesto de la invención está sustituido con un resto ácido, se pueden formar las sales de adición de ácidos y son simplemente una forma más conveniente para uso; en la práctica, el uso de la forma de sal intrínsecamente se suma a la forma de ácido libre. Las bases que pueden usarse para preparar las sales de adición de bases incluyen preferiblemente las que producen, cuando se combinan con el ácido libre, sales farmacéuticamente aceptables, es decir, sales cuyos cationes son no tóxicos para el paciente en las dosis farmacéuticas de las sales, de forma que los efectos inhibidores beneficiosos inherentes de la base libre no se vean afectados por los efectos secundarios atribuidos a los cationes. Sales farmacéuticamente aceptables, incluidas las derivadas de sales de metales alcalinos y alcalinotérreos, incluyen, dentro del alcance de la invención, las derivadas de las siguientes bases: hidruro de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de calcio, hidróxido de aluminio, hidróxido de litio, hidróxido de magnesio, hidróxido de zinc, amoniaco, etilendiamina, N-metilglucamina, lisina, arginina, ornitina, colina, N,N'-dibenciletilendiamina, cloroprocaina, dietanolamina, procaina, N-bencilfenetilamina, dietilamina, piperazina, tris(hidroximetil)aminometano, hidróxido de tetrametilamonio, y similares.

Además de ser útiles por sí mismas como compuestos activos, las sales de los compuestos de la invención son útiles para los fines de purificación de los compuestos, por ejemplo por explotación de las diferencias de solubilidad entre las sales y los compuestos madre, productos secundarios y/o materiales de partida por técnicas conocidas por aquellos expertos en la técnica.

Se apreciará que los compuestos de la presente invención pueden contener centros asimétricos. Estos centros asimétricos pueden estar independientemente en la configuración R o S. Se apreciará también que los compuestos de la fórmula (I), en la que



consisten en un puente etileno que puede existir en configuración exo o endo. Será obvio para los especialistas en la técnica que ciertos compuestos de la invención también pueden mostrar isomería geométrica. Se entiende que la presente invención incluye los isómeros geométricos individuales y las mezclas de los mismos, incluyendo mezclas racémicas, de los compuestos de Fórmula (I) descritos anteriormente en este documento. Isómeros de este tipo se pueden separar de sus mezclas mediante la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo técnicas cromatográficas y técnicas de recristalización, o se preparan por separado a partir de los isómeros apropiados de sus

compuestos intermedios. Además, en las situaciones en las que son posibles los tautómeros de los compuestos de Fórmula (I), la presente invención pretende incluir todas las formas tautómeras de los compuestos.

Con referencia a la fórmula (I) anterior, los siguientes son grupos particulares:

X puede particularmente representar $-C(O)-$ y A puede particularmente representar alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

X puede además particularmente representar $-C(O)-CH_2-$ y A puede particularmente representar arilo sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

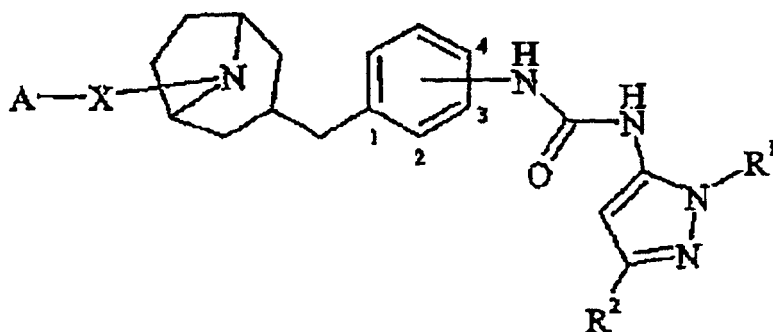
X puede además particularmente representar $-S(O)_2-$ y A puede particularmente representar alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

X puede además particularmente representar $-NH-C(O)-$ y A puede particularmente representar alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

R^1 puede particularmente representar arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino.

R^2 puede particularmente representar alquilo.

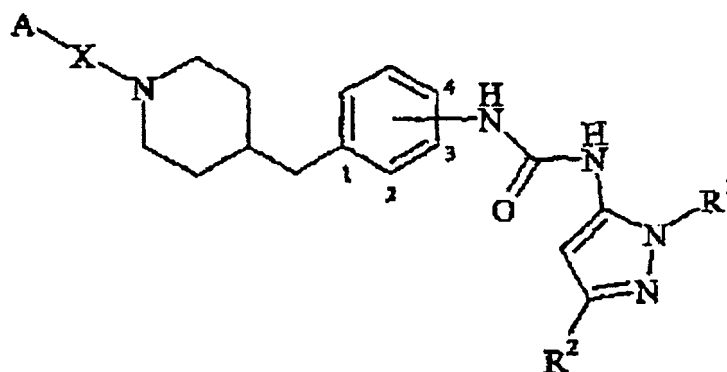
Los compuestos preferidos de la invención son aquellos de Fórmula (II)



Fórmula (II)

en la que A, X, R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

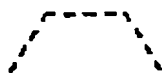
Otros compuestos preferidos de la invención son aquellos de Fórmula (III)



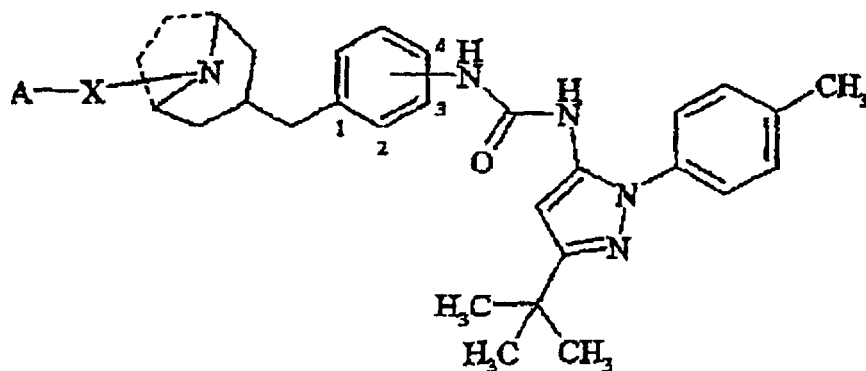
Fórmula (III)

en la que A, X, R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

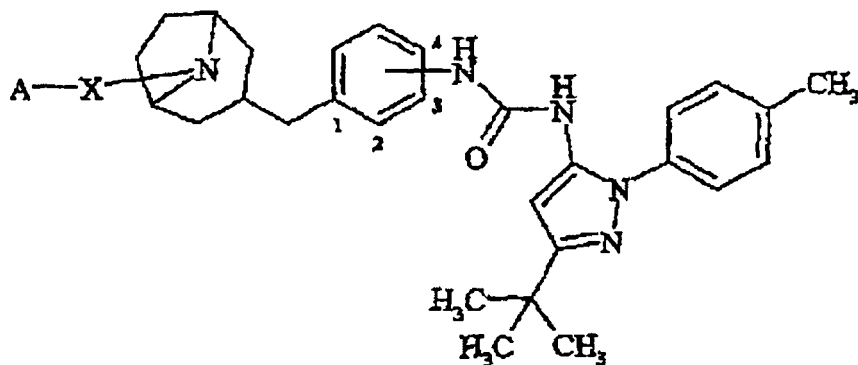
Compuestos incluso más preferidos de la presente invención son aquellos de Fórmula (I), Fórmula (II) o Fórmula (III) en las que



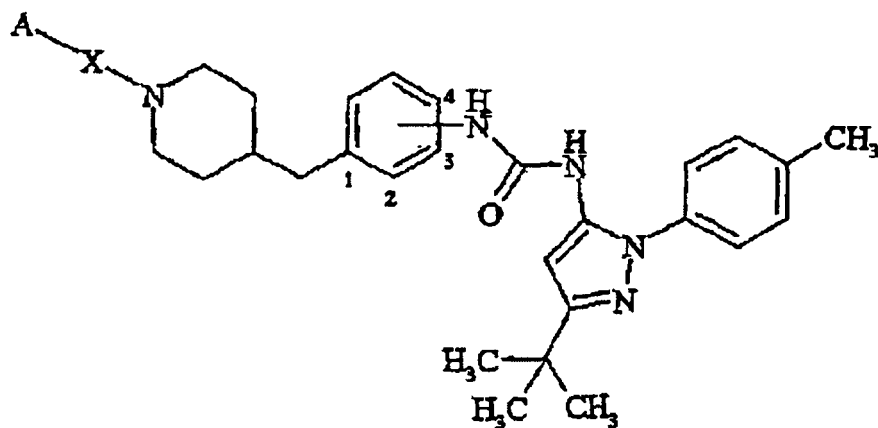
A y X son como se definió previamente, R¹ es p-tolilo, y R² es terc-butilo, es decir, compuestos de Fórmulas (IV), (V) o (VI), respectivamente.



Fórmula (IV)



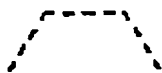
Fórmula (V)



Fórmula (VI)

Una realización preferida de la presente invención consiste en compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en las que

5

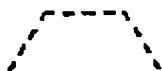


A, R¹ y R² son como se definió previamente en la presente memoria, y X es -C(O)-.

10

Otra realización preferida de la presente invención consiste en compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en las que

15

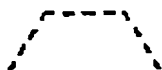


A, R¹ y R² son como se definió previamente en la presente memoria, y X es -C(O)-CH₂-.

20

Otra realización preferida de la presente invención consiste en compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en las que

25

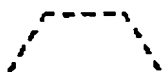


A, R¹ y R² son como se definió previamente en la presente memoria, y X es -S(O)₂-.

30

Otra realización preferida de la presente invención consiste en compuestos de Fórmulas (I), (II), (III), (IV), (V) o (VI), en las que

35



A, R¹ y R² son como se definió previamente en la presente memoria, y X es -NHC(O)-.

40

Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención son compuestos de Fórmula (V) o (VI), en las que X es -C(O)-, y A es alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido. Son ilustrativos los compuestos de Fórmula (V) o (VI) en las que X es -C(O)- y A es 4-acetoximetilfenilo, acetilamino-metilo, 3-acetilaminofenilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, benzoilaminometilo, benzofuran-2-ilo, benciloxi, 5-cloro-6-hidroil-piridin-3-ilo, 2-cloro-4-metansulfonilfenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-(ciano-metil-metil)-fenilo, 2,4-difluorobencilo, 4-difluorometoxifenilo, 4,5-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2,5-dimetilfuran-3-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2-fluorobencilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 4-hidroximetilfenilo, 6-hidroxi-piridin-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isobutoxi, 2-isopropil-5-metil-ciclohexiloxi, 4-metoxibencilo, metoxi-metilo, metoxycarboniletilo, 4-metoxycarbonilfenoxi, 4-metoxifenoxi, (metoxi)-(fenil)-metilo, 4-metoxi-tiofen-3-ilo, 5-metoxi-2-(1,1,1-trifluoroetoxi)-fenilo, metilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 1-metil-ciclopropilo, 2-metilfuran-3-ilo, 3-metilfuran-2-ilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-metil-tiofen-2-ilo, [1,8]naftiridin-2-ilo, 4-oxazol-5-il-fenilo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilo, piperidina-3-ilo, 2-fenoxi-etilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo, 2-piridin-4-il-tiazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo y 2,4,6-trimetoxifenilo.

50

Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención son compuestos de Fórmula (V) o (VI) en las que X es -S(O)₂- y A es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido. Son ilustrativos los compuestos de Fórmula (V) o (VI) en las que X es -S(O)₂- y A es metilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo y 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-ilo.

60

Los compuestos especialmente preferidos de la presente invención son compuestos de Fórmula (V) o (VI), en las que X es -NHC(O)- y A es alqueno opcionalmente sustituido. Son ilustrativos los compuestos de Fórmula (V) en los que X es -NHC(O)- y A es 1-acetil-3-oxo-3-fenil-propenilo.

65

Los compuestos preferidos dentro del alcance de la invención (que producen 50% de inhibición en la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en el ensayo celular de THP-1 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 500 nanomolares) son:

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A4;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A6;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A7;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A8;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{(1-[1-(4-metoxi-fenil)-cilopropanocarbonil]-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, Compuesto A10;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(isoquinolina-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A13;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A16;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A21;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-1-il)-3-(3-{1-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A22;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A24;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A26;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A28;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A29;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A32;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A34;
- 1-{3-[1-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A39;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A40;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A42;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A43;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A45;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A50;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A52;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A59;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A64;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A66;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A69;

1-{3-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A70;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A73;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A79;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-furan-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A81;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A82;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-tiofen-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A83;

N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A88;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A92;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A95;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A99;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A102;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A106;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A111;

1-{3-[1-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A114;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirrol-3-il)-3-{3-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A118;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A120;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A121;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A122;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A123;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A126;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A131;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A132;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A137;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A140;
- 1-{3-[1-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A144;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A146;
- éster 4-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A148;
- 1-{3-[1-(Benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A150;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahydro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A154;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A163;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-indazol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A167;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A168;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A170;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A173;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A179;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A181;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-o-tolil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A182;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A184;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A186;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A189;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A190;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A193;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A196;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A197;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A206;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A212;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A213;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A215;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A216;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A217;

25 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A219;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirrol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A220;

35 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A222;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A224;

40 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A225;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A227;

45 1-{4-[1-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A231;

50 1-{4-[1-(Benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A232;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A233;

55 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A235;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A236;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A237;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-hept-2-inoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A238;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A240;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A243;
- 5 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A244;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A249;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A251;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A256;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinoxalina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A257;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tetrahydro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A258;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A261;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A262;
- 1-{4-[1-(2-Benzol[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A263;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A266;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A272;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-furan-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A274;
- 40 1-{4-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A283;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A286;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A288;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A289;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A290;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A292;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A294;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dimetil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A298;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A301;
- 65 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A306;

ES 2 277 271 T3

1-{4-[1-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A309;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A314;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A315;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A319;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A326;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A327;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A331;

1-{4-[1-(6-amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A331A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A332;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A334;

éster 4-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A336;

1-{4-[1-(Benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A338;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-butilil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A343;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-ciclopentil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A349;

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A352;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A354;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A358;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A361;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A362;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A364;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A367;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A371;

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A375;

ES 2 277 271 T3

- 1-(S-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A377;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A380;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A383;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A384;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A385;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A386;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A388;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A389;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A403;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A429;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A450;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A564;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A567;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A592;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-etanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, Compuesto A606;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, Compuesto A608;
- éster metílico del ácido 2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-benzoico, Compuesto A609;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A618;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A641;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A719;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A720;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A761;
- N-[2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A766;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,3-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A786;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1312;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1364;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1404;

15 1-{4-[8-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1441;

20 éster del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1610;

éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1625;

25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1642;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1646; y

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,5-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1647.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del alcance de la invención (que producen 50% de inhibición en el ensayo de cascada de p38 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 100 nanomolares) son:

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A16;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A28;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A32;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A34;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A42;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A43;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A59;

65 N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A88;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A120;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A123;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A137;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A163;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A170;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A173;
- éster metílico del ácido 4-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico, Compuesto A174;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A179;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A181;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A217;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A219;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A220;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A256;
- 1-{4-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A283;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A289;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A290;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A292;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A294;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A326;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A327;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A333;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A334;

ES 2 277 271 T3

éster 4-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A336;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A342;

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A352;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A361;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A364;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A367;

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A375;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A377;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A386;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A608;

N-[3-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A707;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]-oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A880;

éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1605;

éster bencílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1610;

éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1625;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636;

1-[4-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1637;

1-{3-[1-(benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1638;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piperidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1639;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-metil-piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1640;

(1-acetil-3-oxo-3-fenil-propenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1641; y

éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1644.

Los compuestos especialmente preferidos dentro del alcance de la invención (que producen 50% de inhibición en la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en el ensayo de células THP-1 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 100 nanomolares) son:

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A4;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A6;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A21;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A24;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A28;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A29;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A40;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A42;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A45;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A52;
- 35 N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A88;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A92;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A95;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A99;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A118;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A120;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A123;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A131;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A132;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A137;
- éster 4-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A148;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A206;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A212;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A219;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A220;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A222;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A224;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A225;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A227;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A235;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A244;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A249;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A256;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-(ciano-metil-metil)-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A272;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A286;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A289;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A294;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A301;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A306;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A315;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-(4-metoxi-fenil)-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A319;

1-{4-[1-(6-amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A331A;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A334;

éster 4-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A336;

ES 2 277 271 T3

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A352;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A361;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A362;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A364;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A371;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A377;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A380;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A386;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A564;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A592;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A608;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-(2,3-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A786;

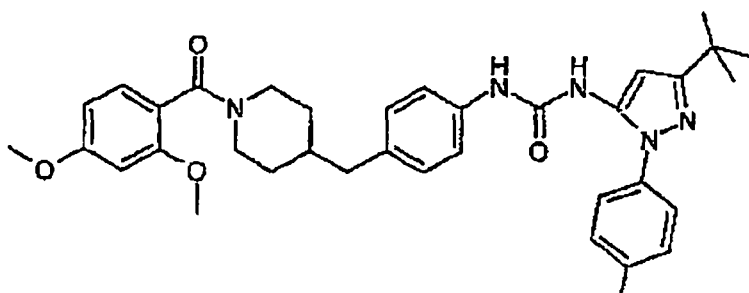
1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113;

éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1625;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636 y

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1642.

Los compuestos de la presente invención y los intermedios y materiales de partida usados en su preparación se nombran de acuerdo con las normas de nomenclatura de la IUPAC donde los grupos característicos tienen prioridad decreciente de mención según el grupo del principio que se indica a continuación: ácidos, ésteres, amidas, etc. Alternativamente, los compuestos se nombran por AutoNom 4.0 (Beilstein Information Systems, Inc.). [Por ejemplo, un compuesto de fórmula (I) en la que R¹ es *p*-tolilo, R² es terc-butilo, X es -C(O)-, A es 1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilo y el resto urea está unido en la posición 4 del resto fenilo sustituido; es decir, un compuesto que tiene la siguiente estructura:



se denomina 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea. Sin embargo, se entiende que, para un compuesto particular del que se indican tanto la fórmula estructural como un nombre de nomenclatura, si la fórmula estructural y el nombre de nomenclatura son inconsistentes uno con otro, la fórmula estructural tiene prioridad sobre el nombre de nomenclatura.

Los compuestos de la invención son inhibidores de p38 cinasa que inhiben la liberación de TNF α de los fagocitos mononucleares y, por lo tanto, tienen actividad farmacológica útil. Por consiguiente, se incorporan en composiciones farmacéuticas y se usan para el tratamiento de pacientes que padecen ciertos trastornos médicos. Así, la presente invención proporciona, de acuerdo con un aspecto adicional, compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en terapia.

Los compuestos dentro del alcance de la presente invención son inhibidores de la generación de factor de necrosis tumoral (TNF), especialmente del TNF-alfa, de acuerdo con ensayos descritos en la bibliografía y procedimientos descritos *in vitro* e *in vivo* más adelante, y se cree que los resultados de estos ensayos están correlacionados con la actividad farmacológica en seres humanos y otros mamíferos. De esta manera, en una realización adicional, la presente invención proporciona compuestos de la invención y composiciones que contienen compuestos de la invención para uso en el tratamiento de un paciente que padece o es propenso a padecer estados que pueden mejorarse por medio de la administración de un inhibidor de TNF, especialmente de TNF-alfa. Por ejemplo, los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de inflamación de articulaciones, incluyendo artritis, artritis reumatoidea y otros trastornos artríticos tales como espondilitis reumatoidea, artritis gotosa, artritis traumática, artritis por rubeola, artritis psoriásica y artrosis. Además, los compuestos son útiles en el tratamiento de sinovitis aguda, Lupus eritematoso, tuberculosis, aterosclerosis, síndrome coronario agudo, infarto de miocardio, apoplejías, degeneración muscular, caquexia, síndrome de Reiter, endotoxemia, septicemia, choque septicémico, choque endotóxico, septicemia por gramnegativos, gota, síndrome de choque tóxico, enfermedades inflamatorias pulmonares crónicas que incluyen asma, síndrome de dificultad respiratoria aguda, EPOC, silicosis, sarcoidosis pulmonar, enfermedades de resorción ósea, osteoporosis, restenosis, insuficiencia cardíaca y síndromes isquémicos del miocardio, lesión por reperusión cardíaca y renal, trombosis, glomerulonefritis, reacción injerto contra hospedador, rechazo de injerto, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson y lepra. Además, los compuestos son útiles en el tratamiento de infecciones tales como infecciones víricas, por ejemplo VIH, citomegalovirus (CMV), gripe, adenovirus y el grupo de virus del Herpes, infecciones parasitarias, por ejemplo paludismo tal como paludismo cerebral, e infecciones por levaduras y hongos, por ejemplo, meningitis fúngica; fiebre y mialgias debidas a infecciones; sida; complejo relacionado con el sida (ARC); caquexia secundaria a una infección o malignidad; caquexia secundaria al síndrome de inmunodeficiencia adquirida (sida) o a cáncer, formación de queloides y tejido cicatricial, piresis, diabetes, retinopatías diabéticas, cáncer y enfermedades inflamatorias del intestino tales como enfermedad de Crohn y colitis ulcerosa; eccema; dermatitis de contacto; psoriasis; quemaduras solares y conjuntivitis. Los compuestos también son útiles en el tratamiento del dolor.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento de enfermedades, o lesiones en el cerebro en las que ha estado implicada la superproducción de TNF-alfa, como esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, traumatismo, apoplejía y otros cuadros isquémicos.

Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en la inhibición de enfermedades asociadas con una superproducción de otras citoquinas proinflamatorias, IL-1, IL-6 e IL-8.

Los compuestos de la invención son también útiles en el tratamiento del dolor inflamatorio y neuropático.

Una realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención consiste en tratar enfermedades respiratorias, incluyendo asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

Otra realización especial de los métodos terapéuticos de la presente invención consiste en tratar la inflamación articular.

De acuerdo con otra característica de la invención se provee un método para el tratamiento de un paciente humano o animal que sufre de, o que está sujeto a, afecciones que se pueden aliviar mediante la administración de un inhibidor de TNF, especialmente TNF-alfa, por ejemplo las afecciones anteriormente mencionadas en la presente memoria, que comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de un compuesto de la invención o una composición que contiene un compuesto de la invención. "Cantidad eficaz" tiene como fin describir una cantidad de un compuesto de la presente invención eficaz para inhibir el TNF y así producir el efecto terapéutico deseado.

Se ha de entender que las referencias en la presente memoria al tratamiento incluyen la terapia profiláctica como también el tratamiento de enfermedades establecidas.

La presente invención también incluye dentro de su alcance composiciones farmacéuticas que comprenden por lo menos uno de los compuestos de la invención en asociación con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Los compuestos de la invención se pueden administrar por cualquier método adecuado. En la práctica, los compuestos de la presente invención pueden administrarse, en general, de forma parenteral, tópica, rectal, oral o por inhalación, especialmente por la vía oral.

Las composiciones de acuerdo con la invención se pueden preparar de acuerdo con métodos habituales, usando uno o más adyuvantes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los adyuvantes comprenden, entre otros, diluyentes, medios acuosos estériles y diversos disolventes orgánicos no tóxicos. Las composiciones pueden presentarse en forma de comprimidos, píldoras, gránulos, polvos, disoluciones o suspensiones acuosas, disoluciones inyectables, 5 elixires o jarabes, y pueden contener uno o más agentes seleccionados entre el grupo que comprende edulcorantes, aromatizantes, colorantes o estabilizadores para obtener preparaciones farmacéuticamente aceptables. La elección del vehículo y el contenido de la sustancia activa en el vehículo generalmente se determinan de acuerdo con la solubilidad y propiedades químicas del compuesto activo, el modo particular de administración y las disposiciones a tener en cuenta en la práctica farmacéutica. Por ejemplo, para preparar comprimidos pueden usarse excipientes tales como lactosa, citrato sódico, carbonato cálcico, fosfato dicálcico y agentes disgregantes tales como almidón, ácidos algínicos 10 y ciertos silicatos complejos combinados con lubricantes tales como estearato magnésico, laurilsulfato sódico y talco. Para preparar una cápsula, es ventajoso usar lactosa y polietilenglicoles de elevado peso molecular. Cuando se usan suspensiones acuosas, pueden contener agentes emulsionantes o agentes que facilitan la suspensión. También pueden usarse diluyentes tales como sacarosa, etanol, polietilenglicol, propilenglicol, glicerol y cloroformo o mezclas de los mismos. 15

Para administración parenteral se utilizan emulsiones, suspensiones o disoluciones de los productos de acuerdo con la invención en aceite vegetal, por ejemplo aceite de sésamo, aceite de cacahuete o aceite de oliva, o disoluciones orgánicas acuosas tales como agua y propilenglicol, ésteres orgánicos inyectables tales como etil oleato, como 20 también disoluciones acuosas estériles de las sales farmacéuticamente aceptables. Las disoluciones de las sales de los productos según la invención son especialmente útiles para administración por inyección intramuscular o subcutánea. Las disoluciones acuosas, que también comprenden disoluciones de las sales en agua destilada pura, pueden utilizarse para la administración intravenosa, con la condición de que su pH se ajuste de modo adecuado, que se tamponen de forma apropiada y que se hagan isotónicas con una cantidad suficiente de glucosa o de cloruro de sodio, y que se esterilicen mediante calentamiento, irradiación o microfiltración. 25

Para administración tópica se pueden usar geles (a base de agua o alcohol), cremas o ungüentos que contengan compuestos de la invención. Los compuestos de la invención también pueden incorporarse en una base de gel o matriz para aplicación en un parche, que permite una liberación controlada del compuesto a través de la barrera transdérmica. 30

Para la administración mediante inhalación, los compuestos de la invención pueden disolverse o suspenderse en un vehículo adecuado para su utilización en un nebulizador, o un aerosol en suspensión o disolución, o pueden absorberse o adsorberse sobre un vehículo sólido adecuado para su utilización en un inhalador de polvo seco. 35

Las composiciones sólidas para administración rectal incluyen supositorios formulados de acuerdo con métodos conocidos y que contienen por lo menos un compuesto de la invención.

El porcentaje de ingrediente activo en las composiciones de la invención se puede variar, siendo necesario constituir una proporción tal que se obtenga una dosis adecuada. Evidentemente, varias formas de dosificación unitaria 40 pueden administrarse aproximadamente al mismo tiempo. El médico determinará la dosis empleada, y dependerá del efecto terapéutico deseado, la vía de administración y la duración del tratamiento, y el trastorno del paciente. En el adulto, las dosis generalmente son de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 50, preferiblemente de aproximadamente 0,001 a aproximadamente 5 mg/kg de peso corporal al día por inhalación, de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 100, preferiblemente de 0,1 a 70 y más especialmente de 0,5 a 10 mg/kg de peso corporal al día por administración oral, y de aproximadamente 0,01 a aproximadamente 10, preferiblemente de 0,01 a 1 mg/kg de peso corporal al día por administración intravenosa. En cada caso particular, las dosis se determinará de acuerdo con los factores característicos del sujeto a tratar, tales como la edad, el peso, el estado general de salud y otras características que pueden influir sobre la eficacia del producto medicinal. 45

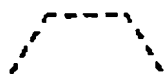
Los compuestos de acuerdo con la invención se pueden administrar tan frecuentemente como sea necesario con el fin de obtener el efecto terapéutico deseado. Algunos pacientes pueden responder rápidamente a una dosis mayor o menor, y pueden considerarse adecuadas dosis de mantenimiento mucho más débiles. En el caso de otros pacientes, puede ser necesario proporcionar tratamientos a largo plazo en la proporción de 1 a 4 dosis al día, de acuerdo con los requisitos fisiológicos de cada paciente en particular. Generalmente, el producto activo puede administrarse por vía 50 oral de 1 a 4 veces al día. Por supuesto, para algunos pacientes, será necesario prescribir no más de una o dos dosis al día. 55

Los compuestos de la invención se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por lo que se entiende métodos utilizados hasta el momento o descritos en la bibliografía, por ejemplo aquellos descritos por R.C. Larock en *Comprehensive Organic Transformations*, VCH publishers, 1989. 60

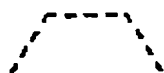
En las reacciones descritas aquí en lo que sigue pueden ser necesarias para proteger grupos funcionales reactivos, por ejemplo grupos hidroxilo, amino, imino, tio o carboxilo, en los casos en los que se deseen en el producto final, para evitar su participación indeseada en las reacciones. Los grupos protectores convencionales se pueden utilizar de acuerdo con la práctica estándar, para ejemplos, véase T.W. Greene and P. G. M. Wuts, *Protecting Groups in Organic Synthesis*, 3ª edición, John Wiley & Sons, Inc., 1999. Los grupos protectores de amina adecuados incluyen sulfonilo (por ejemplo, tosilo), acilo (por ejemplo, benciloxicarbonilo o *t*-butoxicarbonilo) y arilalquilo (por ejemplo, bencilo), 65 que pueden separarse por hidrólisis o hidrogenólisis según sea apropiado. Otros grupos protectores de amina adecuados

incluyen trifluoroacetilo $[-C(=O)CF_3]$ que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por base, o un grupo bencilo unido a una resina de fase sólida unida, como el grupo 2,6-dimetoxibencilo unido a una resina Merrifield (enlazador Ellman) o un 2,6-dimetoxi-4-[2-(poliestirilmetoxi)etoxi]bencilo, que se puede eliminar por hidrólisis catalizada por ácido, por ejemplo con ácido trifluoroacético.

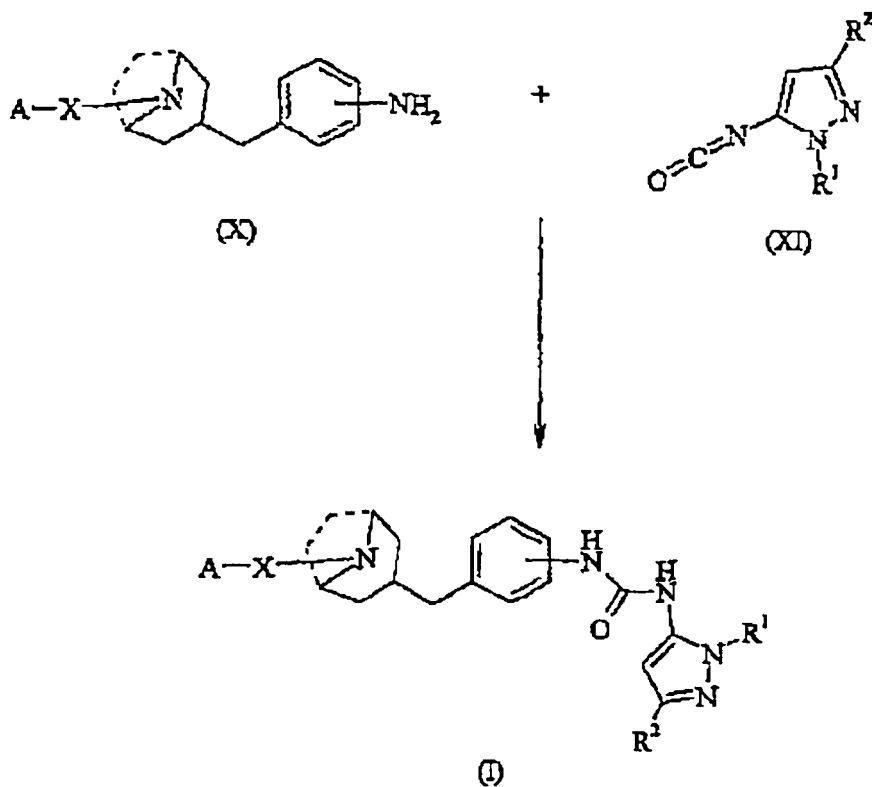
Los compuestos de fórmula (I) en la que



R^1 , R^2 , X y A son como se definió previamente en la presente memoria se pueden preparar por la reacción de las aminas de fórmula (X), en la que

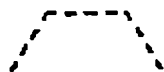


X y A son como se definió anteriormente en la presente memoria, con los isocianatos de fórmula (XI), en la que R^1 y R^2 son como se definió anteriormente.

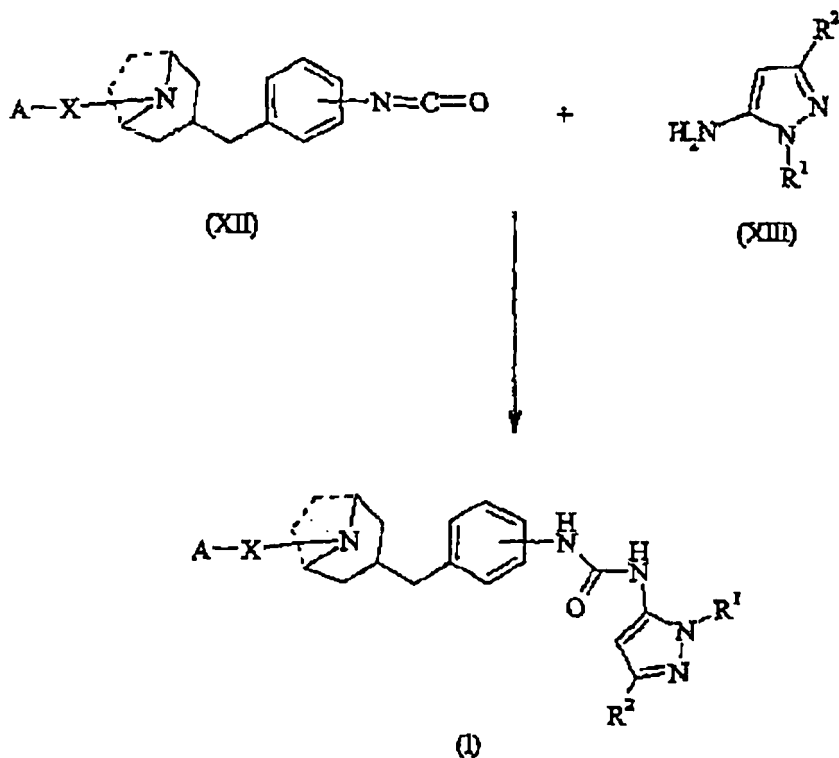


Esta reacción puede convenientemente llevarse a cabo en un disolvente inerte, como diclorometano, y a una temperatura aproximadamente ambiente.

Los compuestos de fórmula (I) en la que



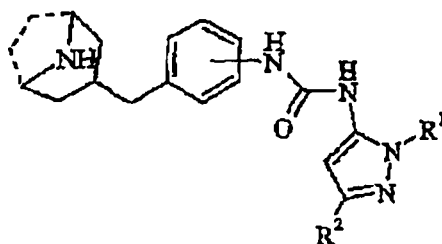
R^1 , R^2 , X y A son como se definió previamente en la presente memoria se pueden preparar por la reacción de las aminas de fórmula (XIII), en la que



Los compuestos de fórmula (I) en la que

R^1 y R^2 son como se definió anteriormente en la presente memoria, X es $-C(O)-$ y A es alcoxilalquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, se pueden preparar por acoplamiento de las aminas de fórmula (XIV), en la que

R¹ y R² son como se definió previamente en la presente memoria,



(XIV)

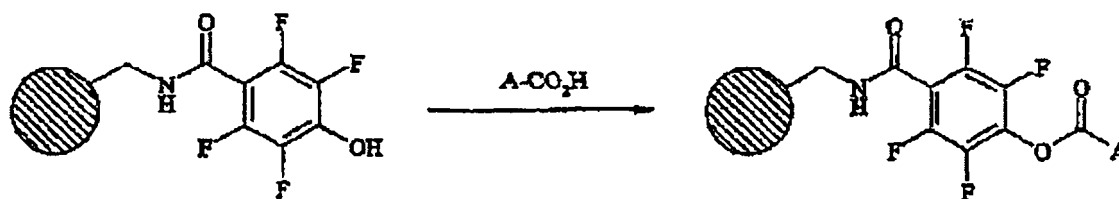
con ácidos de fórmula (XV)



(XV)

en la que A es como se definió inmediatamente arriba. La reacción de condensación se puede efectuar usando condiciones de acoplamiento peptídico estándar tales como tratamiento con un agente de acoplamiento adecuado [p. ej., hidrocloreuro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI), diisopropilcarbodiimida (DCI)] en un disolvente inerte, como diclorometano, y a temperatura ambiente. El acoplamiento también se puede llevar a cabo usando tecnología de resinas, por ejemplo:

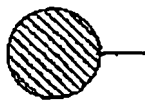
(i) tratar resina de tetrafluorofenol (PL-TFP 009) con ácidos de fórmula (XV), en presencia de diisopropilcarbodiimida, en un disolvente inerte, como dimetilformamida, a temperatura aproximadamente ambiente, para producir un éster activo TFP unido por resina (XVI):



Resina de tetrafluorofenol

(XVI)

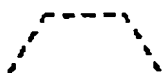
en la que



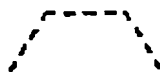
representa el núcleo polimérico que comprende poliestireno entrecruzado con 1% divinilbenceno y A es como se definió inmediatamente arriba

(ii) reacción del éster activo TFP unido por resina (XVI) con aminas de fórmula (XIV), donde R¹ y R² son como se definió anteriormente, en dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente 50°C.

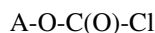
Compuestos de fórmula (I) en la que



R¹ y R² son como se definió anteriormente, X es -C(O)- y A es alcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido o hetero-
 5 cicloalquiloxi opcionalmente sustituido y se define a continuación en la presente memoria como R^f, se pueden preparar por reacción de aminas de fórmula (XIV), en la que

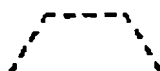


R¹ y R² son tal como se definió anteriormente en la presente memoria, con cloroformatos de fórmula (XVII)



en la que A es como se definió inmediatamente arriba. La reacción convenientemente se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como piridina, en un disolvente inerte, como diclorometano, y a temperatura ambiente. La reacción de formación de carbamato también se puede llevar a cabo tratando (4-bromometilfenoxi)metil
 20 poliestireno con cloroformatos de fórmula (XVII), en presencia de diisopropiletilamina, en un disolvente inerte, como dimetilformamida, a una temperatura aproximadamente ambiente, seguida por la reacción con tris-(2-aminoetil)amina poliestireno.

Los compuestos de fórmula (I) en la que

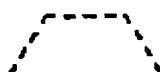


R¹ y R² son como se definió anteriormente en la presente memoria, X es -C(O)-CH₂- y A es alcóxialquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo
 35 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, se pueden preparar por la reacción de aminas de fórmula (XIV) con compuestos alfa-halocarbonilo de fórmula (XVIII)



en la que A es como se definió inmediatamente arriba y X¹ es bromo o cloro. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en presencia de un disolvente inerte, como cloroformo, en presencia de diisopropilamina unida por polímero a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno seguida de tratamiento con trisamina unida por polímero a temperatura ambiente. Este método es particularmente adecuado para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que X es -C(O)-CH₂- y A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) en la que

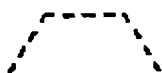


R¹ y R² son como se definió anteriormente en la presente memoria, X es -NH-C(O)- y A es alcóxialquilo opcionalmente sustituido, alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo
 60 opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, se pueden preparar por la reacción de aminas de fórmula (XIV) con isocianatos de fórmula (XIX)



en la que A es como se definió inmediatamente arriba. La reacción se puede llevar a cabo convenientemente en un disolvente inerte, tal como cloroformo, a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno seguida de tratamiento de la mezcla de reacción con una trisamina unida por polímero a temperatura ambiente. Este método es particularmente adecuado para preparar los compuestos de fórmula (I) en la que X es $-\text{NH}-\text{C}(\text{O})-$ y A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

Los compuestos de fórmula (I) en la que



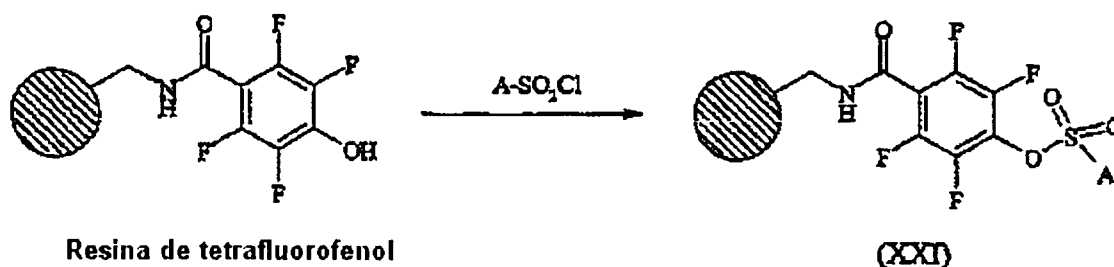
R^1 y R^2 son tal como se definió anteriormente en esta memoria, X es $-\text{S}(\text{O})_2-$ y A es alqueno opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido, se pueden preparar por la reacción de las aminas de fórmula (XIV) con cloruros de sulfonilo de fórmula (XX)



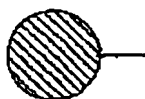
(XX)

en la que A es como se definió inmediatamente arriba. La reacción convenientemente se puede llevar a cabo en presencia de una base adecuada, como piridina, en un disolvente inerte, como diclorometano, y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente. La reacción también se puede llevar a cabo usando tecnología de resinas, por ejemplo:

(i) tratar resina de tetrafluorofenol (PL-TFP 009) con cloruros de sulfonilo de fórmula (XX), en presencia de diisopropiletilamida, en un disolvente inerte, como dimetilformamida, a temperatura aproximadamente ambiente, para producir un éster de sulfonilo activo TFP unido por resina (XXI):



en la que



representa el núcleo polimérico que comprende poliestireno entrecruzado con 1% divinilbenceno y A es como se definió inmediatamente arriba

(ii) reacción del éster de sulfonilo activo TFP unido por resina (XXI) con aminas de fórmula (XIV), donde R^1 y R^2 son como se definió anteriormente, en dimetilformamida y a una temperatura de aproximadamente 50°C .

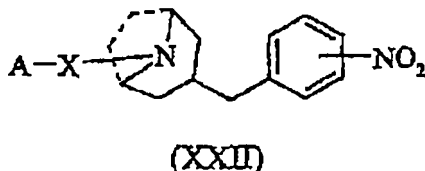
Los compuestos de la invención también pueden prepararse por interconversión de otros compuestos de la invención.

Por lo tanto, por ejemplo, los compuestos de fórmula (I) que contienen un grupo carboxi se pueden preparar por hidrólisis de los ésteres correspondientes. La hidrólisis convenientemente se puede llevar a cabo por hidrólisis alcalina, usando una base, como un hidróxido de metal alcalino, p. ej., hidróxido de litio, o un carbonato de metal alcalino, p. ej., carbonato de potasio, en presencia de una mezcla de disolvente acuoso/orgánico, usando disolventes tales como dioxano, tetrahidrofurano o metanol, a una temperatura comprendida entre aproximadamente ambiente y aproximadamente reflujo. La hidrólisis de los ésteres puede también llevarse a cabo usando un ácido inorgánico, como ácido clorhídrico, en presencia de una mezcla de disolvente orgánico acuosa/inerte, usando disolventes orgánicos tales como dioxano o tetrahidrofurano, a una temperatura entre aproximadamente 50°C y aproximadamente 80°C .

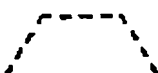
Las aminas intermedias de fórmula (X), en la que



X y A son como se definió anteriormente en la presente memoria, se pueden preparar por reducción de compuestos nitro de fórmula (XXII)



en la que

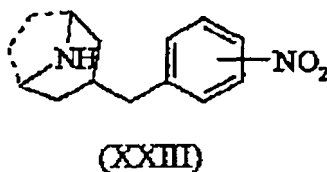


X y A son como se definió previamente en la presente memoria. La reducción puede convenientemente llevarse a cabo usando métodos estándar para la reducción de compuestos nitro aromáticos a las correspondientes aminas aromáticas, por ejemplo (i) hidrogenación en presencia de un catalizador adecuado, como paladio sobre carbono, en un disolvente inerte, como etanol, a temperatura aproximadamente ambiente y opcionalmente a presión, (ii) tratamiento con borohidruro de sodio en presencia de un catalizador adecuado, como paladio sobre carbono, en un disolvente inerte, como metanol, y a una temperatura aproximadamente ambiente, (iii) tratamiento con cloruro de estaño en un disolvente inerte, como acetato de etilo o dimetilformamida, a una temperatura a aproximadamente 70°C o (iii) tratamiento con estaño en presencia de ácido clorhídrico en etanol a una temperatura aproximadamente la temperatura de reflujo.

Los compuestos nitro de fórmula (XXII), en la que

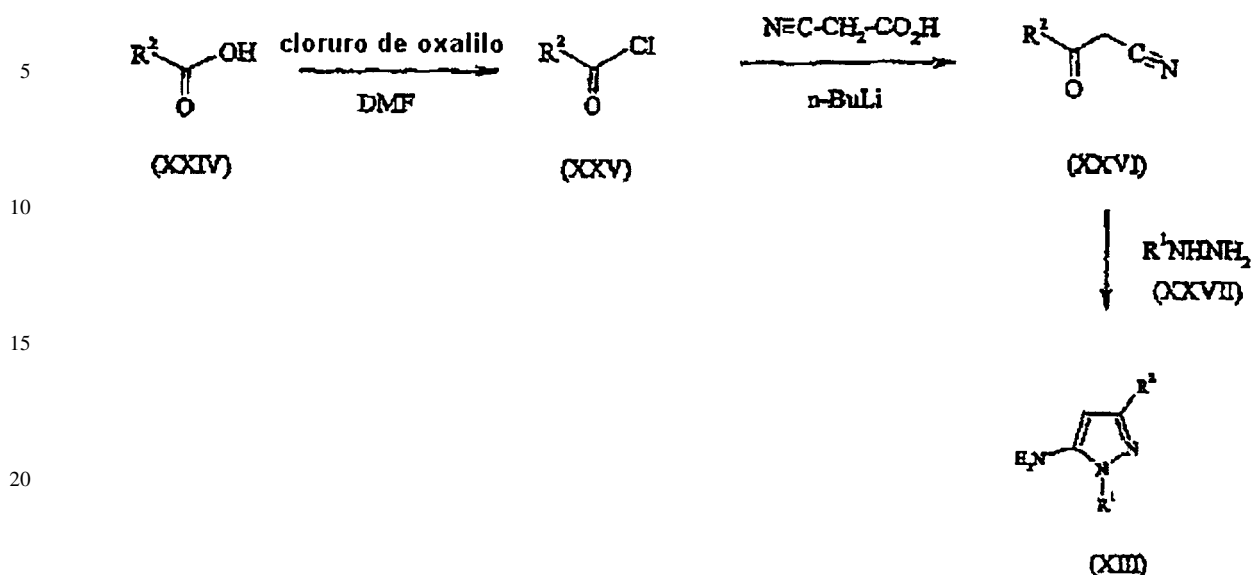


X y A son como se definió previamente en la presente memoria, se pueden preparar por reacción de los compuestos de fórmula (XXIII) con los ácidos apropiados o cloruros ácidos, cloruros de sulfonilo, isocianatos o cloroformatos, tal como se describió previamente en esta memoria.



Los intermedios de fórmula (XII), en la que R¹ y R² son tal como se definió previamente en esta memoria, se pueden preparar a partir de los ácidos de la fórmula (XXIV), en la que R² es como se describió anteriormente en la presente memoria:

Esquema A



(i) los ácidos de fórmula (XXIV) se tratan con cloruro de oxalilo en presencia de dimetilformamida, un disolvente inerte, como diclorometano, y a una temperatura de aproximadamente temperatura ambiente para producir cloruros ácidos de fórmula (XXV).

(ii) Los cloruros ácidos de fórmula (XXV) se hacen reaccionar con el dianión de ácido cianoacético (generado por tratamiento con n-BuLi en un disolvente inerte, como tetrahydrofurano, a una temperatura de aproximadamente -70°C) para producir los cetoacetonitrilos de fórmula (XXVI),

(iii) los cetoacetonitrilos de fórmula (XXVI) se hacen reaccionar con hidrazinas de fórmula (XXVII), en un disolvente inerte, como tolueno, y a una temperatura de aproximadamente la temperatura de reflujo.

De acuerdo con otra característica de la invención, las sales de adición de ácidos de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por reacción de la base libre con el ácido apropiado, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de ácidos de los compuestos de esta invención pueden prepararse disolviendo la base libre en agua o una disolución acuosa de alcohol u otros disolventes adecuados que contienen el ácido apropiado y aislando la sal por evaporación de la disolución, o haciendo reaccionar la base libre y el ácido en un disolvente orgánico, tal como tetrahydrofurano, en cuyo caso la sal se separa directamente o puede obtenerse por concentración de la disolución.

Los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos por aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos parentales de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de ácidos por tratamiento con un álcali, por ejemplo una disolución acuosa de bicarbonato sódico o una disolución acuosa de amoníaco.

De acuerdo con otra característica de la invención, las sales de adición de base de los compuestos de la presente invención pueden prepararse por reacción del ácido libre con la base apropiada, por la aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, las sales de adición de bases de los compuestos de esta invención se pueden preparar disolviendo el ácido libre en agua o disolución alcohólica acuosa u otros disolventes adecuados que contienen la base apropiada y aislando la sal al evaporar la disolución, o haciendo reaccionar el ácido libre y la base en un disolvente orgánico, en cuyo caso la sal se separa directamente, o se puede obtener por concentración de la disolución.

Los compuestos de esta invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de base por aplicación o adaptación de métodos conocidos. Por ejemplo, los compuestos madre de la invención pueden regenerarse a partir de sus sales de adición de base por tratamiento con un ácido, p. ej., ácido clorhídrico.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse convenientemente, o formarse durante el procedimiento de la invención, como solvatos (p. ej., hidratos). Hidratos de compuestos de la presente invención se pueden preparar, convenientemente, mediante recristalización en una mezcla de disolventes acuosa/orgánica, utilizando disolventes orgánicos, tales como dioxano, tetrahydrofurano o metanol.

Los materiales de partida e intermedios que no se comercializan se pueden preparar por la aplicación o adaptación de métodos conocidos, por ejemplo métodos como los descritos en los Ejemplos o sus equivalentes químicos obvios.

ES 2 277 271 T3

La presente invención se ejemplifica con detalle, pero sin limitación, mediante los siguientes Ejemplos e Intermedios ilustrativos.

Abreviaturas

5	ATF-2	Factor de transcripción activador 2
	ATP	Adenosina trifosfato
10	AU-rich	Adenina, rica en uracilo
	CBZ	Benciloxi carbonilo
	CIA	Artritis inducida por colágeno
15	EPOC	Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica
	9-BBN	9-borabicyclo[3.3.1]nonano
20	DAST	Trifluoruro de (Dietilamino)azufre
	DCM	Diclorometano
	DIC	N,N-diisopropilcarbodiimida
25	DMF	dimetilformamida
	DMSO	dimetilsulfóxido
30	DPPA	difenilfosforil azida
	DTT	Ditiotreitol
	EDCI	Hidrocloreto de N-(3-Dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida
35	EDTA	Ácido etilendiamintetracético
	ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
40	ELSD	Detector evaporativo de dispersión de luz
	SI ⁺	Ionización por electropulverización
45	EtOAc	Acetato de etilo
	FCS	Suero de ternero fetal
	GST	Glutación S-transferasa
50	HCl	ácido clorhídrico
	His	Histidina
55	HIV	Virus de inmunodeficiencia humana
	HOBT	Hidrato de 1-hidroxibenzotriazol
	HPLC	cromatografía líquida de alta resolución
60	HTS	cribado químico ultrarrápido
	IgG	Inmunoglobulina G
	IL-	Interleucina
65	JMC	Journal of Medicinal Chemistry

JOC	Journal of Organic Chemistry
LAH	hidruro de aluminio y litio
5 LPS	Lipopolisacárido
MeOH	Metanol
MES	Ácido 2-morfolinoetanosulfónico
10 MKK-6	Proteína cinasa 6 activada por mitógenos
NaBH ₄	borohidruro de sodio
15 NH ₄ Cl	cloruro de amonio
PSI	libras por pulgada cuadrada
PyBOP	hexafluorofosfato de (benzotriazol-1-iloxi)tripirrolidinofosfonio
20 TEA	triethylamina
TFA	ácido trifluoroacético
25 THF	tetrahidrofurano
TLC	cromatografía en capa fina

30 Los espectros de masas (MS) se registraron usando un espectrómetro de masas Micromass LCT. El método fue ionización por electropulverización positiva, masa de barrido m/z de 100 a 1000. La cromatografía líquida se realizó en un Agilent 1100 HPLC; fase estacionaria: fenomenex Synergi 2U Hydro-RP columna 20 X 4,0 mm, fase móvil: A = ácido fórmico (FA) al 0,1% en agua, B = FA al 0,1% en acetonitrilo. El flujo es 1 ml/minuto. El gradiente es 10% de B a 90% de B en 3 minutos y 90% de B a 100% de B en 2 minutos.

35 Los espectros de resonancia magnética nuclear (RMN) se registraron usando condiciones VAST-RMN (VAST = Transporte de Muestra Automática Versátil) en un espectrofotómetro de RMN Varian Unity Inova de 600 mhz. El ancho espectral es 15987 hz con 40.000 puntos de datos para digitalizar. La demora de relajación fue 2,0 segundos, con 128 oscilaciones en 7 minutos 28 segundos de tiempo de adquisición. La predicción lineal y la sustracción de disolvente se aplicaron para procesamiento de datos post-adquisición. Las muestras se disolvieron en (CD₃)₂SO y se transfirieron a la sonda de RMN vía un transvasador de líquido Gilson-215. Se efectuó un enjuague con 1 mL (CD₃)₂SO para cada cambio de muestra.

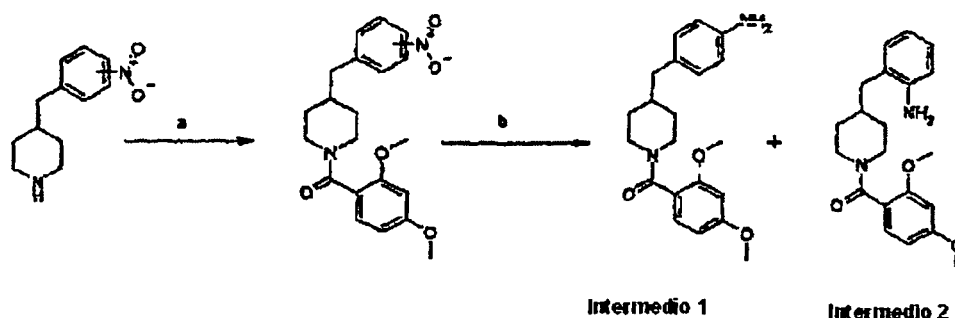
Intermedio 1 e Intermedio 2

45 *[4-(4-Amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona* y *[4-(2-amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona*

50 A una mezcla de 4-[4-nitrobencil]piperidina y 4-[2-nitrobencil]piperidina (1,0 g, 4,5 mmol, preparada como en la patente WO199805292) y cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo (1,4 g, 6,8 mmol) en cloruro de metileno (25 mL) se le añade TEA (0,71 g, 7,0 mmol) y la reacción se agita durante 3 horas a temperatura ambiente. La reacción se extrae con ácido clorhídrico diluido (HCl), bicarbonato sódico (NaHCO₃) (saturado), agua y salmuera. El material se seca sobre sulfato de sodio, se filtra y se concentra hasta secarse. El material se purifica en una columna de gel de sílice de 40 gramos con acetato de etilo/heptano (1:1) para producir 1,61 gramos de producto como una mezcla. Este producto (1,61 g) se disuelve en metanol (100 mL) y se añade paladio al 10% sobre carbono (Pd/C) (300 mg) seguido por la adición de pequeñas porciones de borohidruro de sodio (NaBH₄) (2,0 g). La reacción produce hidrógeno y después de 30 minutos la reacción se filtra a través de celita y se concentra hasta secarse. El residuo se disuelve y los isómeros orto y para se separan en una columna de gel de sílice de 90 gramos usando acetato de etilo/heptano (1:1) para proveer 545 mg de [4-(4-amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona, Intermedio 1, (MS M+1 355) y 300 mg de [4-(2-amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona, Intermedio 2, (MS M+1 355).

Esquema 1

Síntesis del intermedio 2



a. cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo, DCM, TEA; b. NaBH₄, MeOH

Intermedio 3

Hidrocloruro de 1-(5-terc-Butil-2p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea

La amida Weinreb (50 mmol) en tetrahidrofurano (THF) (100 mL) se enfría hasta 0°C y se añade gota a gota hidruro de aluminio y litio 1M en THF (LAH/THF) (55 mL, 55 mmol). La reacción se agita durante 1 hora a 0°C y se añade cuidadosamente acetato de etilo (EtOAc) (55 mL) para enfriar rápidamente el LAH sin reaccionar. La reacción se trata a 0°C por adición cuidadosa de H₂O, 15% acuoso (NaOH acuoso), H₂O(3x). La capa orgánica se agita durante 1 hora a temperatura ambiente y los sólidos que se forman se filtran. El filtrado se evapora, el residuo se divide entre cloruro de metileno y salmuera. La capa orgánica se seca (sulfato de magnesio), se filtra y se evapora. El material se cromatografía con gel de sílice, usando 15% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer 5,22 g del aldehído.

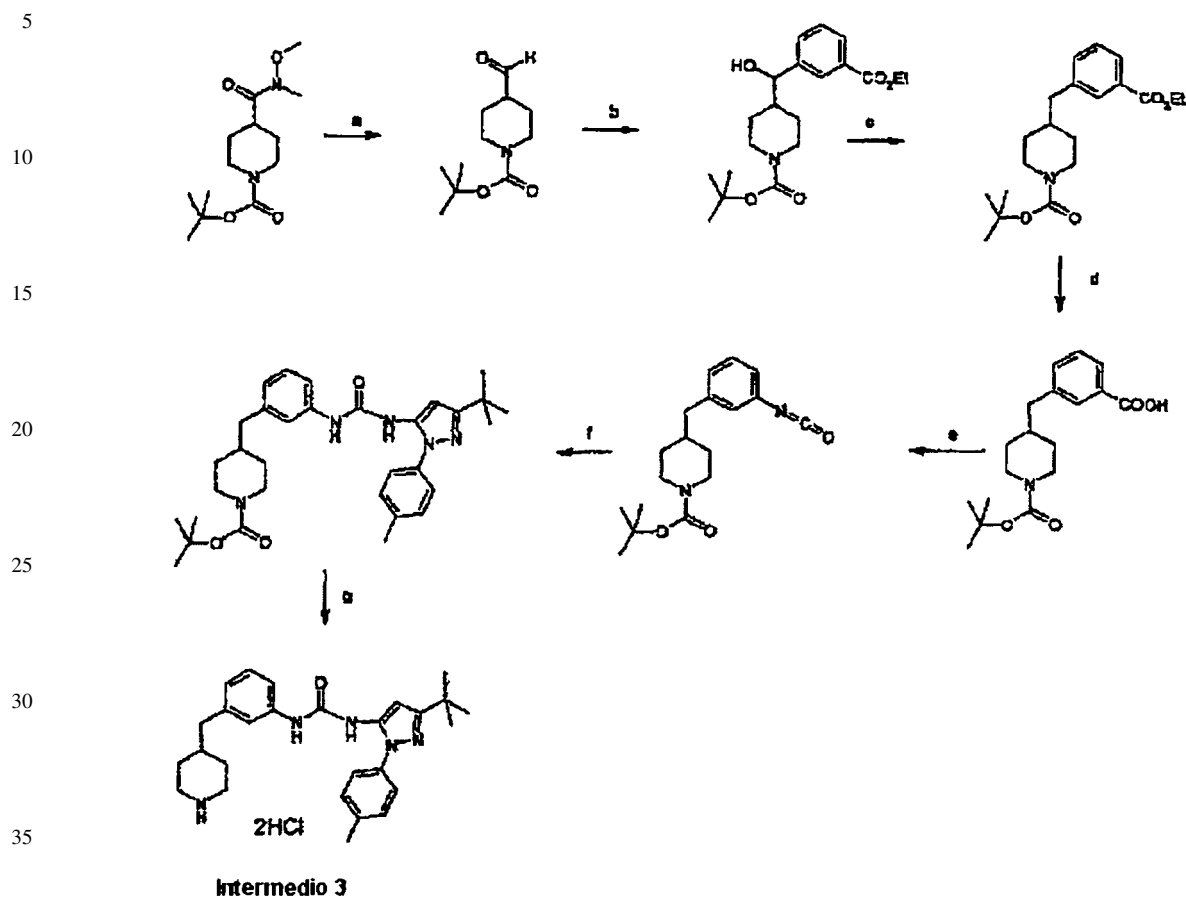
Se enfría una disolución de etil 3-yodobenzoato (40 mmol) en THF (40 mL) hasta -25 a -20°C y se añade cloruro de iso-propil magnesio 2M en THF (iPrMgCl/THF) gota a gota, y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Luego se añade una disolución del aldehído (35 mmol) en THF (35 mL) mientras se mantiene la temperatura entre -25 y -20°C. El baño se elimina y se sigue agitando durante toda la noche. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer 6,35 g del éster.

Una mezcla del éster (18 mmol) y 20% Pd(OH)₂ (4,12 g) en alcohol etílico (200 mL) se hidrogena a 60-70 psi en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer 3,82 g del éster reducido. Al éster (20 mmol) en metanol (30 mL) se le añaden 30 mL de NaOH acuoso 1N (30 mmol) y la reacción se calienta en un baño de 50°C durante 2 horas. La reacción se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N. La reacción se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para producir un rendimiento cuantitativo del ácido.

A una disolución de ácido (20 mmol) en THF (100 mL) a temp ambiente se le añade trietilamina (TEA) (22 mmol) seguida de difenilfosforil azida (DPPA) (22 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade el 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (22 mmol) y luego la reacción se somete a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 10-15% acetato de etilo/cloruro de metileno para producir 5,85 gramos de la urea protegida con terc-butoxicarbonilo (BOC). La urea protegida con BOC (10 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (15 mL) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (15 mL). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante 3 horas a temp. ambiente. La disolución se concentra hasta una espuma que se solidifica después de agitar en éter durante algunas horas. El sólido se filtra y se seca al aire para dar un rendimiento cuantitativo de hidrocloruro de 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea, Intermedio 3, m/z MS M+1 446.

Esquema 2

Síntesis del intermedio 3

**Intermedio 3**

a. LAH, THF; b. i-*pr*MgCl, THF, 3-yodobenzoato de etilo; c. Pd(OH)₂, EtOH; d. MeOH, NeOH; e. DPPA, TEA, THF; f. 3-amino-5,4-*t*-butil-2-tolilpirazol, DCM; g. dioxano, HCl

Intermedio 4

*Hidrocloreuro de 1-(5-terc-Butil-2*p*-tolil-2*H*-pirazol-3-il)-3-(4-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea*

Se enfría una disolución de etil 4-yodobenzoato (5,52 g, 20 mmol) en THF (60 mL) hasta -20°C y se añade gota a gota iPrMgCl 2M/THF (11 mL, 22 mmol), y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución de éster *tert*-butilico del ácido 4-formil-piperidina-1-carboxílico (20 mmol) en THF (35 mL) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer 5,05 g del éster. Se hidrogena una mezcla de este producto (726 mg, 2 mmol) y 20% Pd(OH)₂ (726 mg) en alcohol etílico (50 mL) a 70 psi en un aparato Parr durante 2 horas. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer 485 mg de éster *tert*-butilico del ácido 4-[(4-etoxicarbonil-fenil)hidroxi-metil]-piperidina-1-carboxílico.

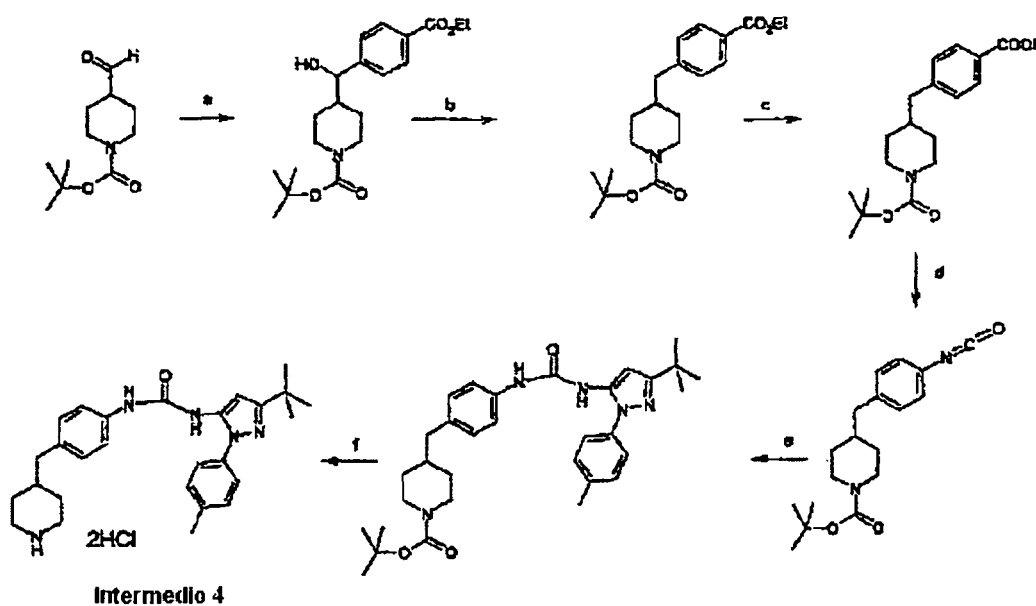
A una disolución agitada de éster *tert*-butilico del ácido 4-[(4-etoxicarbonil-fenil)hidroxi-metil]-piperidina-1-carboxílico (2,145 g, 6,18 mmol) en metanol (30 mL) se le añaden 10 mL de NaOH acuoso 1N y la reacción se calienta en un baño a 50°C durante 1 hora. La reacción se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N. La reacción se extrae con diclorometano (DCM), se seca sobre MgSO₄, se filtra y se concentra para producir 1,34 gramos de éster *tert*-butilico del ácido 4-(carboxi-bencil)-piperidina-1-carboxílico.

A una disolución de éster *tert*-butilico del ácido 4-(carboxi-bencil)-piperidina-1-carboxílico (1,595 g, 5,0 mmol) en THF (25 mL) a temp ambiente se le añade TEA (0,77 mL, 5,5 mmol) seguida de DPPA (1,18 mL, 5,5 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-*tert*-butil-2-tolilpirazol (1,26 g, 5,5 mmol) y la reacción se somete a reflujo durante la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava

con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando acetato de etilo/cloruro de heptano (3:7) para proveer 1,22 gramos de éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico. Se disuelve éster terc-butílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (3,24 g, 5,94 mmol) en cloruro de metileno (20 mL) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (3 ml). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante 3 horas a temp. ambiente. El sólido se filtra y se seca al aire para producir 2,8 gramos de hidrocloreto de 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea, Intermedio 4, LCMS M+1 446, $R_T=2,82$ minutos.

Esquema 3

Síntesis del intermedio 4



a. i -propylMgCl, THF, etil 3-yodobenzoato; b. $\text{Pd}(\text{OH})_2$, EtOH; c. MeOH, NaOH; d. DPPA, TEA, THF; e. 3-amino-5- t -butil-2-tolilpirazol, DCM; f. dioxano, HCl

Intermedio 5

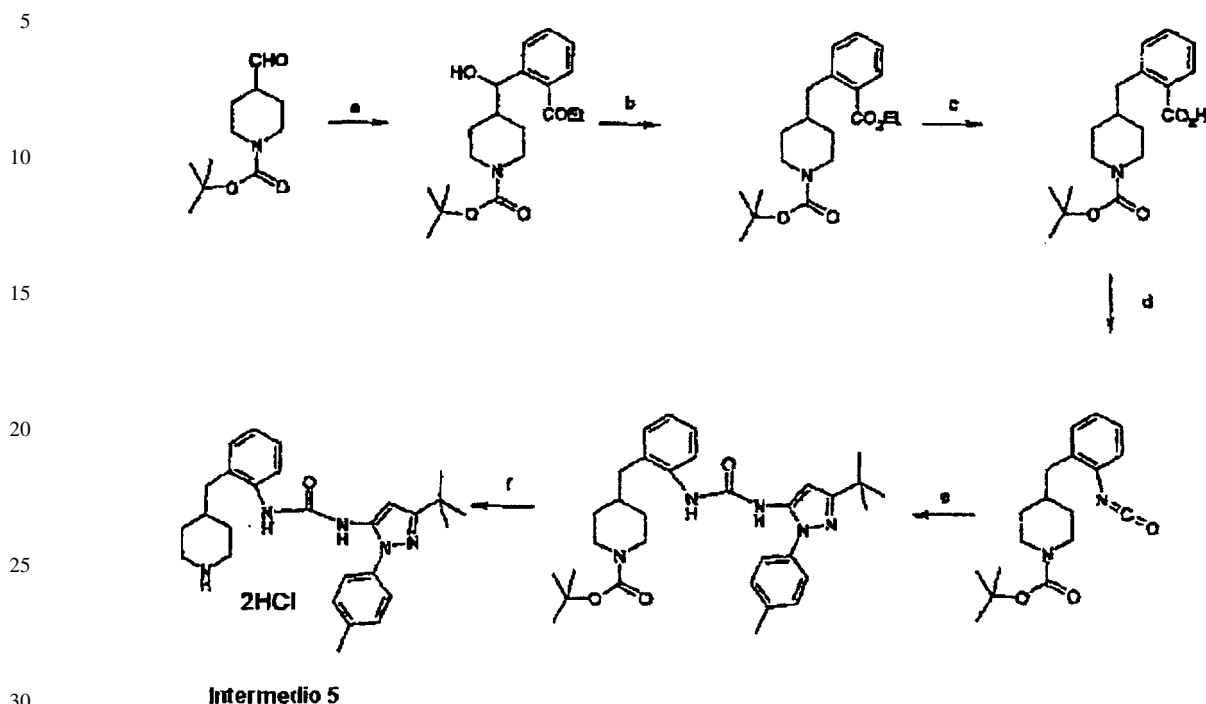
Hidrocloreto de 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea

Se enfría una disolución de etil 2-yodobenzoato (1 eq) en THF (1,2 mL/g) hasta -25 a -20°C y se añade gota a gota i PrMgCl 2M/THF (1,1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del aldehído (1 eq) en THF (1,8 mL/mmol) mientras se mantiene la temp entre -25 y -20°C. El baño se elimina y se sigue agitando durante toda la noche. La reacción se divide entre éter y NH_4Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el producto. Se hidrogena una mezcla de producto (1 eq) y 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1 peso eq) en alcohol etílico (70 mL/g) a 60-70 psi en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH 1N acuoso (1,7 eq) y la reacción se calienta en un lote a 50°C durante 2 horas. La reacción se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N. La reacción se extrae con acetato de etilo, se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se concentra para producir el ácido. A una disolución del ácido (1 eq) en THF (17 mL/g) a temp. ambiente se le añade TEA (1,1 eq) seguido de DPPA (1,1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,1 eq) y la reacción se somete a reflujo durante la noche. La reacción se enfría y divide entre éter- NH_4Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 10-15% acetato de etilo/cloruro de metileno para proporcionar la urea protegida con BOC. La urea protegida con BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (6 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4 N en dioxano (2 eq). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante 3 horas a temp. ambiente. La disolución se concentra para proveer hidrocloreto de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-piperidin-4-ilmetil-fenil)-urea, Intermedio 5.

Esquema 4

Síntesis del intermedio 5



a. *i*-propilMgCl, THF, etil 3-yodobenzoato; b. Pd(OH)₂, EtOH; c. MeOH, NaOH; d. DPPA, TEA, THF; e. 3-amino-5-*t*-butil-2-tolilpirazol, DCM; f. dioxano, HCl

Intermedio 6

*Dihidrocloreto de 1-[4-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea*

A una disolución 4,5 M agitada de NaHCO₃ se le añade hidrocloreto de 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (9,0 g, 55 mmol, Esquema 5) seguido de anhídrido BOC (17,6 mL, 82,5 mmol). La mezcla de reacción se calienta hasta 50°C y se agita durante 16 horas. Tras completarse (TLC), la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente y se lava tres veces con acetato de etilo. Los orgánicos se combinan, se lavan con salmuera y se secan sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo, 9/1) produce un aceite pálido como producto (Rendimiento: 6,2 g, 27,5 mmol).

A una suspensión de bromuro de metil trifenilfosfonio (15,95 g, 44,6 mmol) en 100 mL de THF a 0°C se le añaden 45 mL de terc-butoxido de potasio 1M/THF. La mezcla de reacción se agita durante 1 hora, tras lo cual se añade una disolución de éster terc-butílico del ácido 3-oxo-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (6,7 g, 30 mmol) en 50 mL THF. La mezcla de reacción se calienta gradualmente hasta temperatura ambiente y se agita durante 16 horas. Tras completarse (TLC), la disolución se lava tres veces con 100 mL de acetato de etilo. Los orgánicos se combinan y se lavan sucesivamente con cloruro de amonio y salmuera, luego se secan sobre sulfato de magnesio. La cromatografía en columna (heptano/acetato de etilo, 8/1) produce un aceite incoloro como producto (Rendimiento: 4,0 g, 17 mmol).

Se disuelve éster terc-butílico del ácido 3-metileno-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (2,0 g, 8,97 mmol) en una disolución de 9-borabicyclo[3.3.1]nonano (9-BBN) (0,5M THF, 17,9 mL, 8,97 mmol) y se agita a 65°C durante 1 hora bajo nitrógeno. La mezcla de reacción se añade luego a una mezcla que contiene *p*-bromoanilina (1,51 g, 8,51 mmol), dimetilformamida (DMF) (18 mL), H₂O (1,8 mL), K₂CO₃ (1,52 g) y dicloro[1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno] - aducto de Diclorometano de Paladio (II) (Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂) (600 mg). Esta mezcla de reacción se deja luego agitar durante toda la noche a 60°C. La reacción se diluye con acetato de etilo y agua, luego el pH de la reacción se ajusta hasta 11 con NaOH 1N. La capa orgánica se lava con agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La disolución se filtra y los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el aceite marrón se purifica por cromatografía en columna (acetato de etilo/heptano; 1:1) para obtener el producto como un aceite marrón claro. Rendimiento: 1,45 g; *m/z* (MS) M⁺ 316,44.

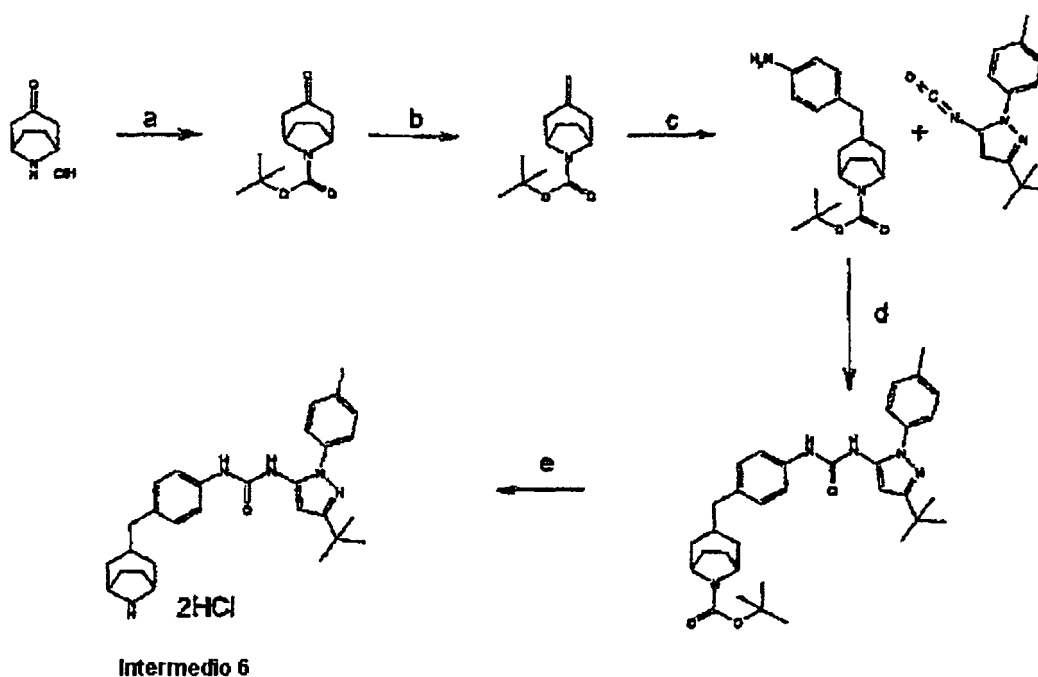
Se añade una mezcla de éster terc-butílico del ácido 4-[4-aminobencil]-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,41 g, 4,45 mmol) en 25 mL de DCM a 5-terc-butil-2-[4-metilfenil]-2H-pirazol-isocianato (1,53 g, 6,0 mmol) disuelto en DCM (10 mL) agitando a 0°C. La reacción se agita a temperatura ambiente durante 5 horas, luego se lava con ácido

cítrico acuoso al 10%, agua y salmuera, y se seca sobre sulfato de sodio. La mezcla se filtra y se concentra *in vacuo*. El producto bruto se purifica sobre gel de sílice usando 5% a 10% acetato de etilo en DCM para proveer 1,0 g de producto puro.

La urea (496 mg, 86 mmol) se disuelve en HCl 4N en dioxano (10 mL) y esto se agita durante 15 minutos a 0°C. La reacción se deja llegar hasta temperatura ambiente y se agita toda la noche. La reacción se concentra y disuelve en una cantidad pequeña de metanol, y se concentra. El residuo se mezcla con éter (2X) y se concentra y repite para proveer dihidrocloruro de 1-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 6, (460 mg), *como un polvo blanco*. LCMS M^{+1} 472,33; R_T = 2,53 minutos.

Esquema 5

Síntesis del intermedio 6



Intermedio 6

a. BOC_2O , NaHCO_3 ; b. $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{Br}$, 1-BuOK, THF; c. 9-BBN, THF, p-bromoanilina, $\text{Pd}(\text{dppf})_2\text{Cl}_2$, $\text{DMF}/\text{H}_2\text{O}$, K_2CO_3 ; d. DCM; e. dioxano, HCl

Intermedio 7

Dihidrocloruro de 1-[3-(8-Aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-metileno-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,59 g, 7,14 mmol) y NaBH_4 (0,92 g, 24,3 mmol) en THF (40 mL), a 0°C bajo nitrógeno, se le añade gota a gota éterato de borotri fluoruro (3,5 mL, 27,7 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y se deja agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfría hasta 0°C y se añade agua (5 mL) cuidadosamente para enfriar rápidamente el exceso de borano, luego se añaden NaOH 3N (10 mL) y peróxido de hidrógeno al 30%, y la mezcla se calienta en un baño de aceite a 50°C durante 1 hora. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para proveer alcohol con un rendimiento cuantitativo del alcohol, y se usa sin purificación adicional.

A una disolución de cloruro de oxalilo (0,7 mL, 7,9 mmol) en DCM (35 mL) enfriada hasta -70°C se le añade dimetil sulfóxido (DMSO) (0,84 mL, 14,4 mmol), luego se deja agitar la reacción durante 10-15 minutos. El alcohol (1,73 g, 7,2 mmol) se disuelve en DCM y se añade a la reacción después de agitar durante 30 minutos a -70°C. Se añade TEA (5 mL). La reacción se agita durante 15 minutos a -70°C y se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfría rápidamente con cloruro de amonio saturado y se extrae con DCM, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica sobre gel de sílice usando acetato de etilo (7:3) para proveer 1,07 g de producto.

Se enfría una disolución de etil 3-yodobenzoato (2,70 mL, 16 mmol) en THF (13 mL) hasta -20°C, se añade gota a gota $i\text{PrMgCl}$ 2M/THF (8 mL, 16 mmol) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del aldehído (12,62 mmol) en THF (16 mL) mientras se mantiene la temp a -20 durante 1 hora. Se elimina el baño

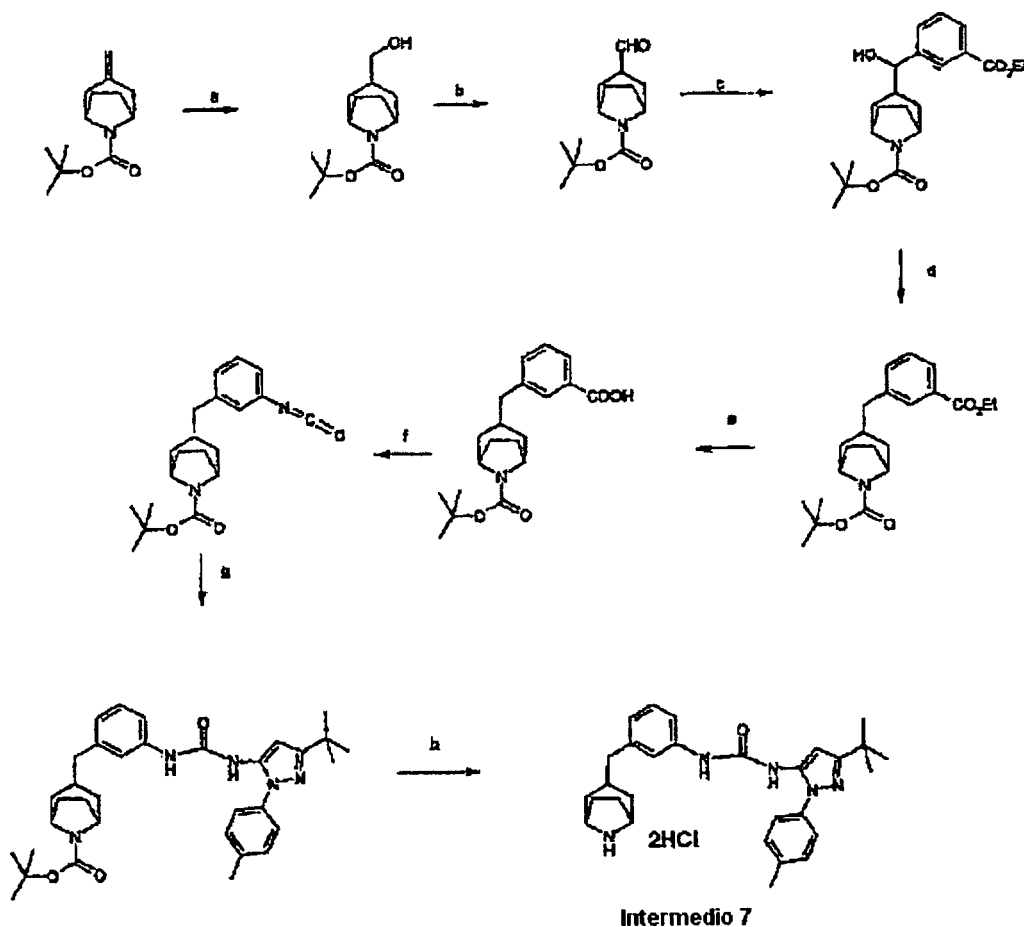
y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH_4Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer 2,83 g del éster. Se hidrogena una mezcla del éster (2,8 g, 7,2 mmol) y 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (2,8 g, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para producir 2,1 gramos del éster como un líquido incoloro claro.

A una disolución agitada del éster (2,08 g, 5,57 mmol) en metanol (30 mL) se le añaden 8 mL de NaOH 1N acuoso (8 mmol) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y se concentra *in vacuo* para proveer 1,7 gramos del ácido deseado como una espuma blanca.

A una disolución de ácido (1,7 g, 4,9 mmol) en THF (25 mL) a temp ambiente se le añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1,25 mL, 2,8 mmol). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,3 g, 5,8 mmol) y la reacción se somete a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter- NH_4Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice, usando DCM/heptano (9:1) para proveer 1,67 g de la urea protegida con BOC. La urea protegida con BOC (1,67, 2,92 mmol) se disuelve en cloruro de metileno (10 mL) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (3,5 mL). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra hasta una espuma que se solidifica después de agitar en éter durante algunas horas. El sólido se filtra y se seca al aire para proveer 1,37 gramos de dihidrocloruro de 1-[3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 7. LCMS M^{+1} 472,25, $R_T=3,511$ minutos.

Esquema 6

Síntesis del intermedio 7



a. NaBH_4 , BF_3 -eterato, THF; b. cloruro de oxalilo, DMSO, DCM; c. 1-propMgCl, THF, etil-3-yodobenzoato; d. $\text{Pd}(\text{OH})_2$, EtOH; e. MeOH ; NaOH ; f. DPPA, TEA, THF; g. 3-amino-5,4-butl-2-tolilpirazol, DCM; h. dioxano, HCl

ES 2 277 271 T3

Intermedio 8

Dihidrocloruro de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(2-etil-6-metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea

5 A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-metileno-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,59 g, 7,14 mmol) y NaBH₄ (0,92 g, 24,3 mmol) en THF (40 mL), a 0°C bajo nitrógeno, se le añade gota a gota eterato de borotrifluoruro (3,5 mL, 27,7 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y se deja agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfría hasta 0°C y se añade agua (5 mL) cuidadosamente para enfriar rápidamente el exceso de borano, luego se añaden NaOH 3N (10 mL) y peróxido de hidrógeno al 30%, y la mezcla se calienta en
10 un baño de aceite a 50°C durante 1 hora. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para proveer alcohol con un rendimiento cuantitativo del alcohol y se usa sin purificación adicional.

A una disolución de cloruro de oxalilo (0,7 mL, 7,9 mmol) en DCM (35 mL) enfriada hasta -70°C se le añade
15 DMSO (0,84 mL, 14,4 mmol), luego la reacción se deja agitar durante 10-15 minutos. El alcohol (1,73 g, 7,2 mmol) se disuelve en DCM y se añade a la reacción después de agitar durante 30 minutos a -70°C TEA (5 ml). La reacción se agita durante 15 minutos a -70°C y se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfría rápidamente con cloruro de amonio saturado y se extrae con DCM, y la capa orgánica se lava con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. El residuo se purifica sobre gel de sílice usando acetato de etilo (7:3) para proveer 1,07 g de producto.

Se enfría una disolución de etil 2-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta a -20°C, se añade gota a gota iPrMgCl 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del aldehído (0,75) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temp a -20 durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja
25 llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq) y 20% Pd(OH)₂ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice
30 usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se elimina por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta
35 aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para producir el ácido deseado.

A una disolución de ácido (1,75 mmol) en THF (12 mL/g) a temp ambiente se le añade TEA (0,8 ml, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCL 4N en dioxano (4 ml/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura
45 ambiente. La disolución se concentra para proveer dihidrocloruro de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(2-etil-6-metil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Intermedio 8.

50

(Esquema pasa a página siguiente)

55

60

65

Esquema 7

Síntesis del intermedio 8

5

10

15

20

25

30

35

40

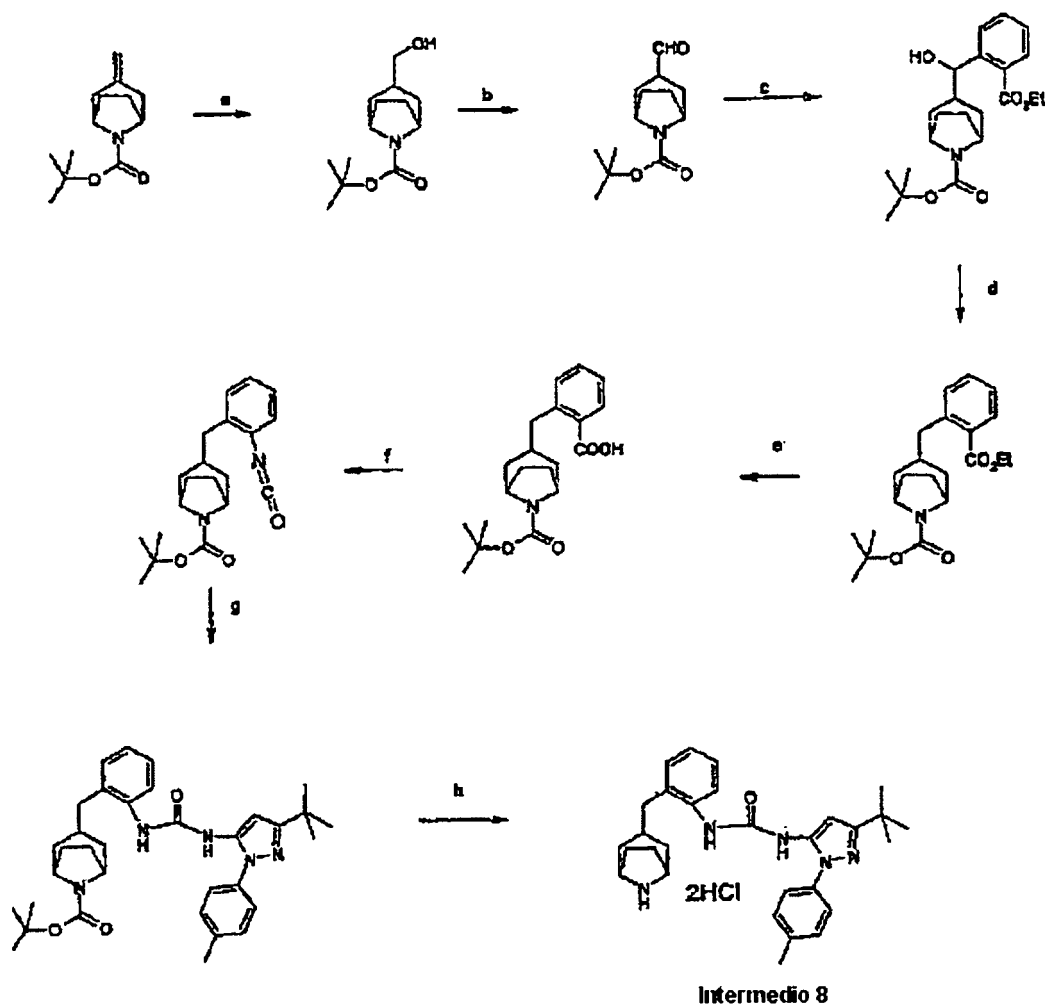
45

50

55

60

65



a. NaBH₄, BF₃-eterato, THF; b. cloruro de oxalilo, DMSO, DCM; c. 1-propMgCl, THF, etil-3-yodobenzoato; d. Pd(OH)₂, EtOH; e. MeOH; NaOH; f. DPPA, TEA, THF; g. 3-amino-5-t-butil-2-tolilprazol, DCM; h. dioxano, HCl

Intermedio 9 e Intermedio 10

Éster terc-butílico del ácido endo 3-formil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico y éster terc-butílico del ácido exo 3-formil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico

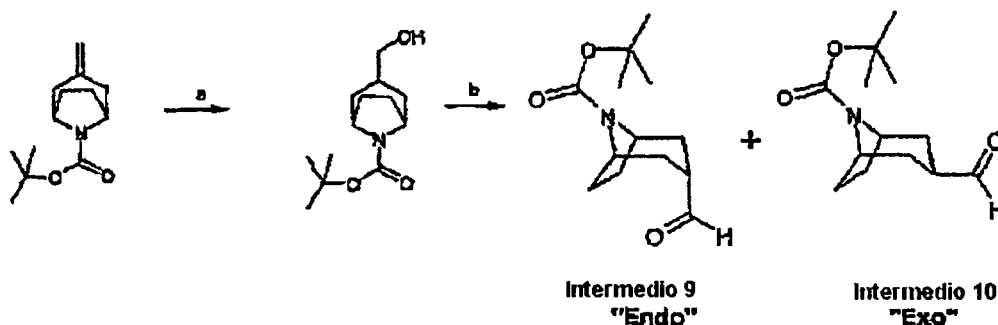
A una mezcla de éster terc-butílico del ácido 3-metileno-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico (1,59 g, 7,14 mmol) y NaBH₄ (0,92 g, 24,3 mmol) en THF (40 mL), a 0°C bajo nitrógeno, se le añade gota a gota eterato de borotrifluoruro (3,5 mL, 27,7 mmol). La mezcla se agita durante 1 hora a 0°C y se deja agitar durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se enfría hasta 0°C y se añade agua (5 mL) cuidadosamente para enfriar rápidamente el exceso de borano, luego se añaden NaOH 3 N (10 mL) y peróxido de hidrógeno al 30%, y la mezcla se calienta en un baño de aceite a 50°C durante 1 hora. La reacción se diluye con acetato de etilo y se extrae con salmuera, se seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se evapora para proveer alcohol con un rendimiento cuantitativo del alcohol y se usa sin purificación adicional.

A una disolución de cloruro de oxalilo (0,7 mL, 7,9 mmol) en DCM (35 mL) enfriada hasta -70°C se le añade DMSO (0,84 mL, 14,4 mmol), luego la reacción se deja agitar durante 10-15 minutos. El alcohol (1,73 g, 7,2 mmol) se disuelve en DCM y se añade a la reacción después de agitar durante 30 minutos a -70°C TEA (5 ml). La reacción se agita durante 15 minutos a -70°C y se deja agitar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se enfría rápidamente con cloruro de amonio saturado y se extrae con DCM, y la capa orgánica se lava con salmuera, se

seca sobre sulfato de magnesio, se filtra y se concentra *in vacuo*. Los aldehídos endo y exo se separan sobre gel de sílice usando 7:3 heptano/acetato de etilo para proveer el éster terc-butílico del ácido endo 3-formil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Intermedio 9 y el éster terc-butílico del ácido exo 3-formil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Intermedio 10.

Esquema 8

Síntesis del ejemplo 9 y el ejemplo 10



a. NaBH_4 , BF_3 -eterato, THF; b. cloruro de oxalilo, DMSO, DCM

Intermedio 11

Dihidrocloruro de endo 1-[2-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

Se enfría una disolución de etil 2-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C , se añade gota a gota iPrMgCl 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución de éster terc-butílico del ácido endo 3-formil-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Intermedio 9, (0,75 g) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH_4Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq) y 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se elimina por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N a una disolución de ácido (1,75 eq) en THF (12 mL/g) a temp. ambiente. Se añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter- NH_4Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (4 mL/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para producir dihidrocloruro de endo 1-[2-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 11.

Intermedio 12

Dihidrocloruro de endo 1-[3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

Se enfría una disolución de etil 3-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C , se añade gota a gota iPrMgCl 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del Intermedio 9 (0,75 g) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH_4Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO_4 , se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq) y 20% $\text{Pd}(\text{OH})_2$ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

ES 2 277 271 T3

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se elimina por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para producir el ácido deseado.

A una disolución de ácido (1,75 mmol) en THF (12 mL/g) a temp ambiente se le añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCL 4N en dioxano (4 mL/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para proveer dihidrocloruro de 1-[3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 12.

Intermedio 13

Dihidrocloruro de endo 1-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

Se enfría una disolución de etil 4-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C, se añade gota a gota iPrMgCl 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del Intermedio 9 (0,75) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq) y 20% Pd(OH)₂ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

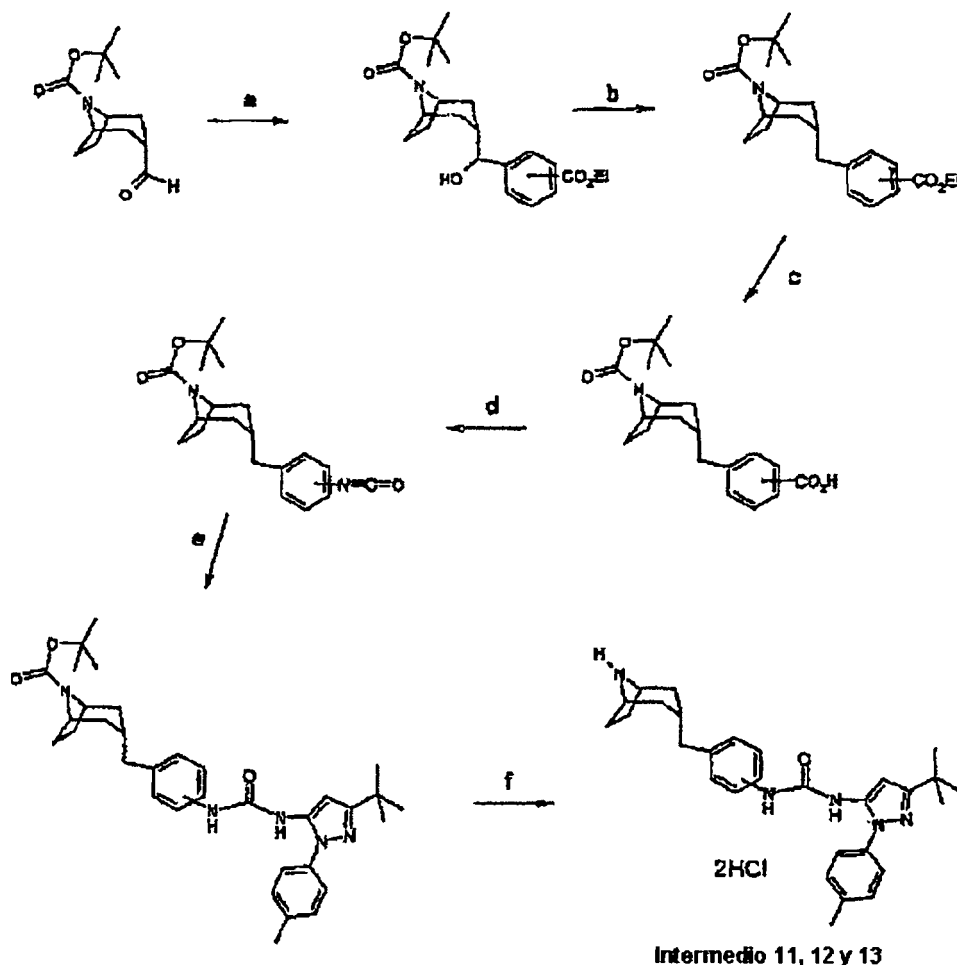
A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. El disolvente se elimina por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para producir el ácido deseado con pH de aproximadamente 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para producir el ácido deseado.

A una disolución de ácido (1,75 eq) en THF (12 mL/g) a temp. ambiente se le añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCL 4N en dioxano (4 mL/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para proveer dihidrocloruro de endo 1-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 13.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 9

Síntesis de endo-intermedios 11, 12 y 13



a. *i*-propilMgCl, THF, etil 3-yodobenzoato; b. Pd(OH)₂, EtOH; c. MeOH; NaOH, d. DPPA, TEA, THF; e. 3-amino-5-*t*-butil-2-tolilpirazol, DCM; f. dioxano, HCl

Intermedio 14

Dihidrocloruro de *exo* 1-[2-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

Se enfría una disolución de etil 2-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C, se añade gota a gota *i*PrMgCl 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del Intermedio 10 (0,75) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq) y 20% Pd(OH)₂ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se elimina el disolvente por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N a una disolución de ácido (1,75 eq) en THF (12 mL/g) a temp. ambiente. Se añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-*terc*-butil-2-tolilpirazol (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCl 4N en dioxano (4 mL/g). Después de

ES 2 277 271 T3

10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para producir dihidrocloruro de exo 1-[2-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 14.

5 Intermedio 15

Dihidrocloruro de exo 1-[3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

Se enfría una disolución de etil 3-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C, se añade gota a gota iPrMgCl
10 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del Intermedio 10 (0,75) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq)
15 y 20% Pd(OH)₂ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción
20 se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se elimina el disolvente por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para proporcionar el ácido deseado.

A una disolución de ácido (1,75 eq) en THF (12 mL/g) a temp. ambiente se le añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol
25 (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por
30 BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCL 4N en dioxano (4 mL/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para proveer dihidrocloruro de exo 1-[3-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 15.

35 Intermedio 16

Dihidrocloruro de exo 1-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea

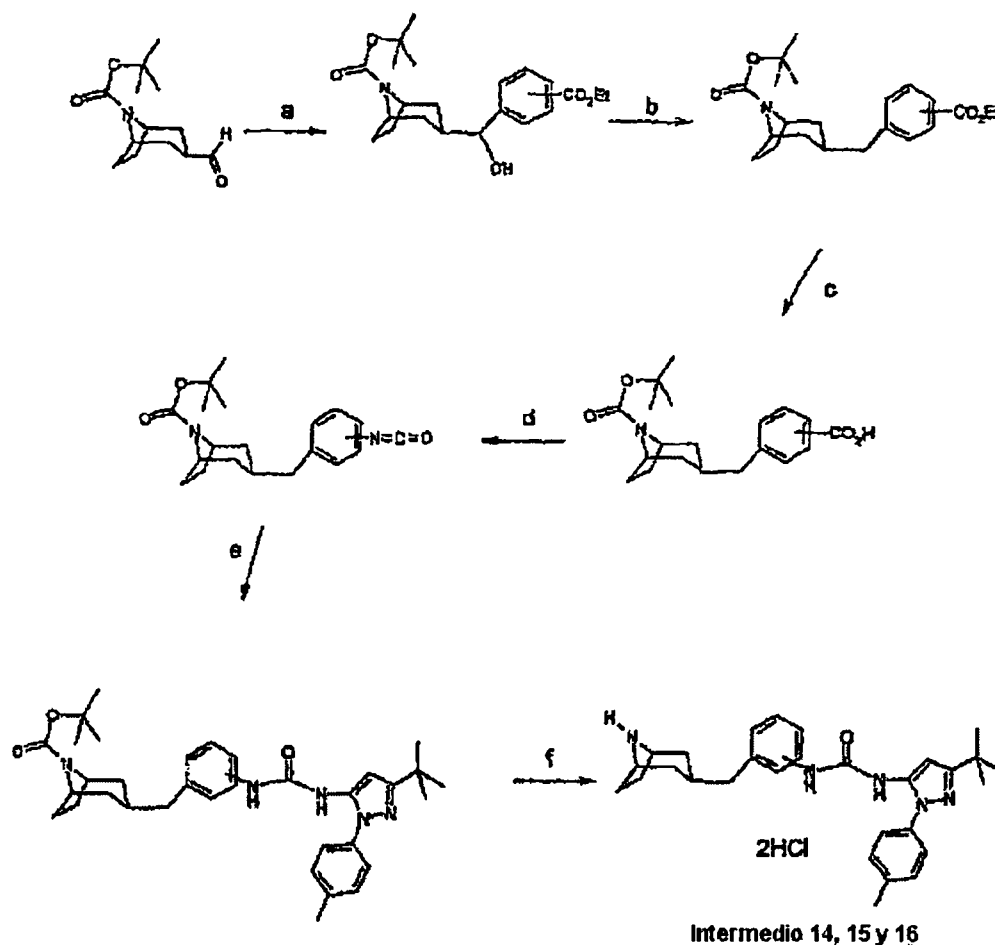
Se enfría una disolución de etil 4-yodobenzoato (1 eq) en THF (2 mL/g) hasta -20°C, se añade gota a gota iPrMgCl
40 2M/THF (1 eq) y la reacción se deja agitar durante 30 minutos. Se añade luego una disolución del Intermedio 10 (0,75) en THF (2 mL/g) mientras se mantiene la temperatura a -20°C durante 1 hora. Se elimina el baño y la reacción se deja llegar a temperatura ambiente durante 1 hora. La reacción se divide entre éter y NH₄Cl acuoso. La capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 30% acetato de etilo/cloruro de metileno (1:4) para proveer el éster. Se hidrogena una mezcla del éster (1 eq)
45 y 20% Pd(OH)₂ (1 eq en peso, 20% sobre carbono) en alcohol etílico (100 mL) en un aparato Parr durante toda la noche. La reacción se filtra a través de celita y se evapora hasta secarse. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando 5% acetato de etilo/cloruro de metileno para proveer el éster.

A una disolución agitada del éster (1 eq) en metanol (15 mL/g) se le añade NaOH acuoso 1N (1,5 eq) y la reacción
50 se agita a temperatura ambiente durante 3 días. Se elimina el disolvente por rotoevaporación y el residuo se divide entre agua y acetato de etilo. La mezcla se enfría hasta 0°C y se acidifica cuidadosamente con HCl acuoso 1N hasta aproximadamente pH 2. Las dos capas se separan y la capa orgánica se lava con agua, salmuera y se seca sobre sulfato de magnesio. La disolución se filtra y concentra *in vacuo* para proporcionar el ácido deseado.

A una disolución de ácido (1,75 eq) en THF (12 mL/g) a temp. ambiente se le añade TEA (0,8 mL, 5,8 mmol) seguida de DPPA (1 eq). La mezcla se somete a reflujo durante 1 hora, se añade 3-amino-4-terc-butil-2-tolilpirazol
55 (1,2 eq) y la reacción se deja a reflujo durante toda la noche. La reacción se enfría y divide entre éter-NH₄Cl acuoso, y la capa orgánica se lava con salmuera, luego se seca sobre MgSO₄, se filtra y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de sílice usando DCM/heptano (9:1) para proporcionar la urea protegida por BOC. La urea protegida por
60 BOC (1 eq) se disuelve en cloruro de metileno (5 mL/g) bajo nitrógeno a 0°C y se añade HCL 4N en dioxano (4 mL/g). Después de 10 minutos, el baño de enfriamiento se elimina y la reacción se agita durante toda la noche a temperatura ambiente. La disolución se concentra para producir dihidrocloruro de exo 1-[4-(8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Intermedio 16.

65

Esquema 10

Síntesis de *exo*-intermedios 14, 15 y 16

a. *i*-propilMgCl, THF, etil 3-yodobenzoato; b. Pd(OH)₂, EtOH; c. MeOH; NaOH, d. DPPA, TEA, THF; e. 3-amino-5-*t*-butil-2-tolilprazol, DCM; f. dioxano, HCl

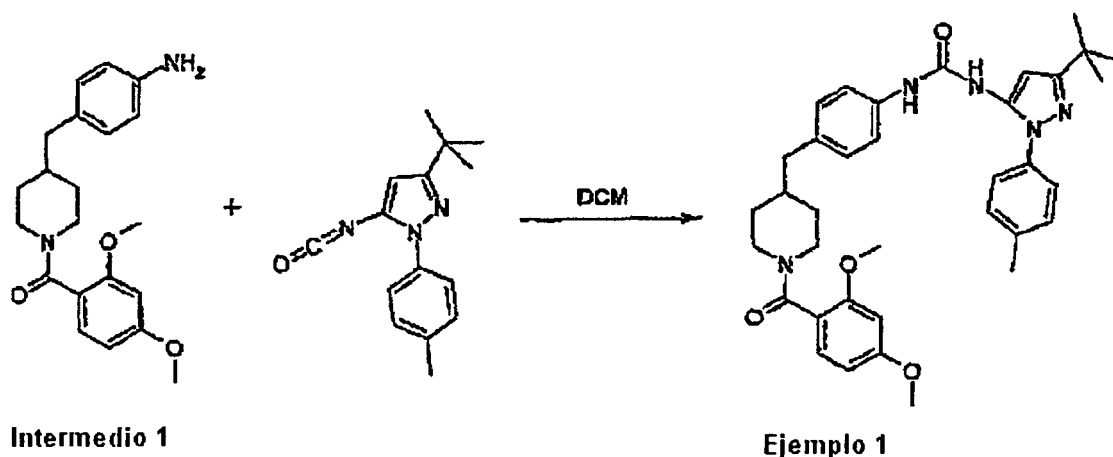
Ejemplo 1

1-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218

El intermedio 1 (255 mg) y 5-*terc*-butil-2-[4-metilfenil]-2H-pirazol-isocianato (400 mg, preparado como en *J.Med.Chem.* **45**, 2994-3008, 2002) se disuelven en cloruro de metileno (30 mL) y se dejan agitar durante la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentra y disuelve en una cantidad pequeña de cloruro de metileno y se aplica a una columna de gel de sílice de 10 gramos que se eluye con acetato de etilo/heptano (1:1). Las fracciones que contienen el producto se concentran y recristalizan a partir de acetato de etilo/heptano para proveer 321 mg de *1*-(5-*terc*-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxibenzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218, Ejemplo 1. *m/z* LCMS *M*⁺ 610, *R*_T=3,71 minutos.

Esquema 11

Síntesis del ejemplo 1



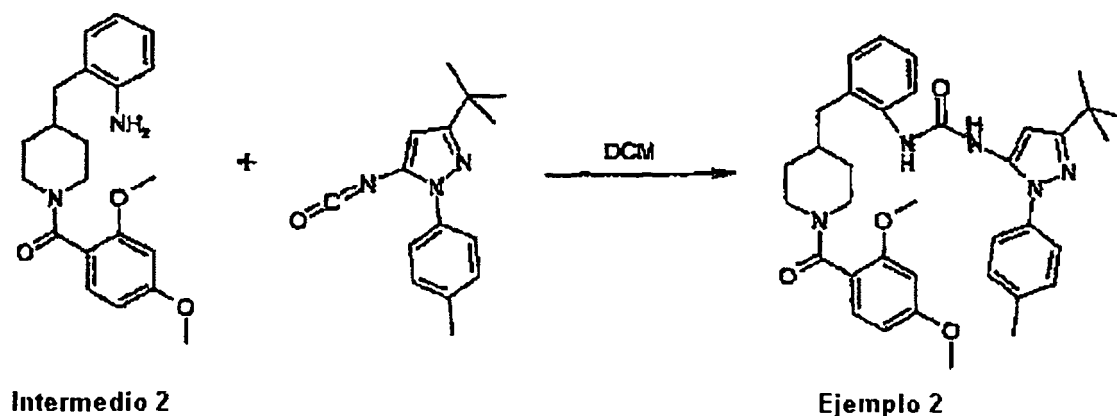
Ejemplo 2

25 *1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pirazol-3-yl)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113*

30 El intermedio 2 (70 mg) y 5-tert-butyl-2-[4-metilfenil]-2H-pirazol-isocianato (90 mg) se disuelven en cloruro de metileno (10 mL) y se dejan agitar durante 36 horas a temperatura ambiente. La reacción se concentra y disuelve en una cantidad pequeña de cloruro de metileno, y se aplica a una columna de gel de sílice de 10 gramos que se eluye con acetato de etilo para proveer 115 mg de *1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pirazol-3-yl)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113, Ejemplo 2. m/z LCMS M⁺ 610, R_T=3,70 minutos.*

Esquema 12

Síntesis del ejemplo 2



Ejemplo 3

60 *1-(5-tert-butyl-2-p-tolyl-2H-pirazol-3-yl)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27*

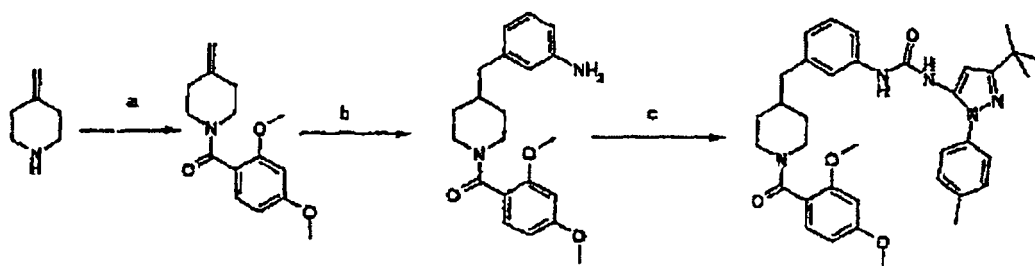
65 A una disolución agitada de hidrócloruro de 4-metileno-piperidina (1,00 g, 8,12 mmol, JOC 66,2487-2492,2001) en 10 mL de diclorometano anhidro a temperatura ambiente, se le añade cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo (1,63 g, 8,12 mmol) y TEA (4 g, 40 mmol). La mezcla de reacción se deja agitar durante 16 horas. Se elimina el diclorometano *in vacuo*, y el residuo resultante se purifica a través de cromatografía sobre gel de sílice (95% DCM, 5% MeOH) para proveer (2,4-dimetoxi-fenil)-(4-metileno-piperidin-1-il)-metanona. Rendimiento: 1,62 g, 6,23 mmol. *m/z* (MS) M⁺ 261,01.

Se hace reaccionar (2,4-Dimetoxi-fenil)-(4-metileno-piperidin-1-il)-metanona (100 mg, 0,383 mmol) con una disolución de 9-BBN 0,5M (0,766 mL, 0,383 mmol) y se agita a 68°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se añade luego a un vial de 4 mL que contiene *m*-bromoanilina (131 mg, 0,766 mmol), DMF (0,791 mL), H₂O (0,075 mL), K₂CO₃ (63 mg, 0,456 mmol) y Pd(dppf)₂Cl₂·CH₂Cl₂ (25mg). Esta mezcla de reacción se deja luego agitar a 60°C durante 16 horas. Los contenidos del vial se vacían luego en agua ajustada hasta pH 11. Los orgánicos se extraen dos veces con 50 mL de acetato de etilo, se lavan con bicarbonato sódico, agua y salmuera, y se secan sobre sulfato de sodio. Los volátiles se eliminan *in vacuo*, y el residuo oleoso se purifica vía cromatografía en gradiente (40% EtOAc en heptano hasta 5% MeOH en acetato de etilo) de 4-(3-amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona. Rendimiento: 10 mg, 0,028 mmol. *m/z* (MS) M⁺ 354,19.

Se agitan 4-(3-amino-bencil)-piperidin-1-il]-(2,4-dimetoxi-fenil)-metanona (10 mg) y 5-terc-butil-2-[4-metilfenil]-2H-pirazol-isocianato (20 mg) en cloruro de metileno (10 mL) durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentra y purifica en una columna de gel de sílice de 10 gramos usando acetato de etilo/heptano (4:1) para proporcionar 17 mg de 1-(5-terc-butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27, Ejemplo 3. LC/MS M⁺ 610,305 R_T=3,71 minutos.

Esquema 13

Síntesis del ejemplo 3



Ejemplo 3

a. cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo, DCM, TEA; b. 9-BBN, THF, *m*-bromoanilina, Pd(dppf)₂, DMF, K₂CO₃; c. isocianato, DCM

Ejemplo 4 y Ejemplo 5

1-(5-terc-Butil-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1429

y

1-(5-terc-butyl-2-*p*-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1643

A una disolución agitada de tropinona (10 g, 72 mmol) en 350 mL DCE a 0°C se le añadió cloroformato de 1-cloroetilo (11,6 mL, 108 mmol). La mezcla de reacción se calentó luego a reflujo y se agitó durante 16 horas. Tras completarse (TLC), se eliminaron los volátiles *in vacuo* y el residuo marrón oscuro se lavó con éter y se filtró. El filtrado se concentró a presión reducida y el producto formó un aceite marrón (Rendimiento: 12,65 g, 54,7 mmol). El aceite marrón se disolvió en 100 mL de MeOH y se sometió a reflujo durante 2 horas. Tras completar (TLC), se eliminó el metanol *in vacuo* y el residuo se disolvió en éter. Se filtraron las partículas sólidas, y el éter se eliminó a presión reducida y se formó hidrocloreto de 8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona como un sólido beis (Rendimiento: 5,0 g, 40 mmol). El producto se usó sin ninguna purificación adicional.

Se enfrió una mezcla de hidrocloreto de 8-aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona (2,5 g, 20 mmol), TEA (4,2 mL, 30 mmol) y DMAP (cat.) en DCM (60 mL) hasta 0°C y se añadió bencil cloroformato (4,3 mL, 30 mmol) y se agitó durante 30 minutos, luego la reacción se dejó agitar a temperatura ambiente durante toda la noche. La reacción se extrajo con cloruro de amonio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. La capa orgánica se concentró y se purificó sobre gel de sílice usando heptano/acetato de etilo (7:3) para proporcionar 2,62 gramos de 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona protegida con CBZ.

A una disolución de bromuro de bencilfosfonio (10,5 g, 24,3 mmol) en THF (65 mL) se le añadió t-butoxido de potasio a temperatura ambiente (1M en THF, 24,3 mL, 24,3 mmol). La reacción se agitó durante 30 minutos y se añadió 8-Aza-biciclo[3.2.1]octan-3-ona protegida con CBZ (3,5 g, 13,4 mmol) en THF, la reacción se sometió a

ES 2 277 271 T3

reflujo durante 48 horas. La mezcla se extrajo con cloruro de amonio saturado, salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio. El orgánico se concentró, el residuo se absorbió en éter, el sólido que se formó se filtró, y el filtrado se concentró hasta un aceite. Esto se purificó en gel de sílice, usando DCM para obtener 3,77 gramos de producto como un aceite amarillo claro. El aceite (1,93 g, 5,8 mmol) se disolvió en etanol (30 mL), se añadió Pd/C (20%, 500 mg) y la reacción se hidrogenó a 50 PSI. La mezcla se agitó durante la noche a través de celita y se concentró. El residuo se purificó sobre gel de sílice usando DCM/MeOH/NH₄OH (90:10:1) para proveer 1 gramo de 4-bencilnortropano. LCMS M⁺ 202, R_T=2,914 minutos.

A una disolución de 4-bencilnortropano (494 mg, 2,46 mmol) en TFA (1,84 mL) se le añadió nitrato de amonio (207 mg, 2,58 mmol) a 0°C. La mezcla se dejó luego llegar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche, luego la mezcla se concentró y se dividió entre agua y acetato de etilo. La capa orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se concentró y se purificó sobre gel de sílice (90/10/1 DCM/MeOH, NH₄OH) para proveer una mezcla de 4-bencilnortropano trifluoroacetamida sustituida con 2-nitro y 4-nitro (127 mg, 0,37 mmol). El grupo trifluoroacetamida se eliminó disolviendo en metanol/agua (5 mL, 1:1) seguido de la adición de carbonato de potasio (102 mg, 0,75 mmol) y se agitó durante toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se concentró y dividió entre agua y acetato de etilo, luego la capa orgánica se extrajo con cloruro de amonio saturado. El producto estuvo en ambas capas, que se combinaron y concentraron hasta secarse. El residuo se extrajo en metanol, los sólidos se eliminaron y la capa de metanol se concentró para producir 90 mg de producto como una mezcla de 4-nitro- y 2-nitro-bencilnortropano.

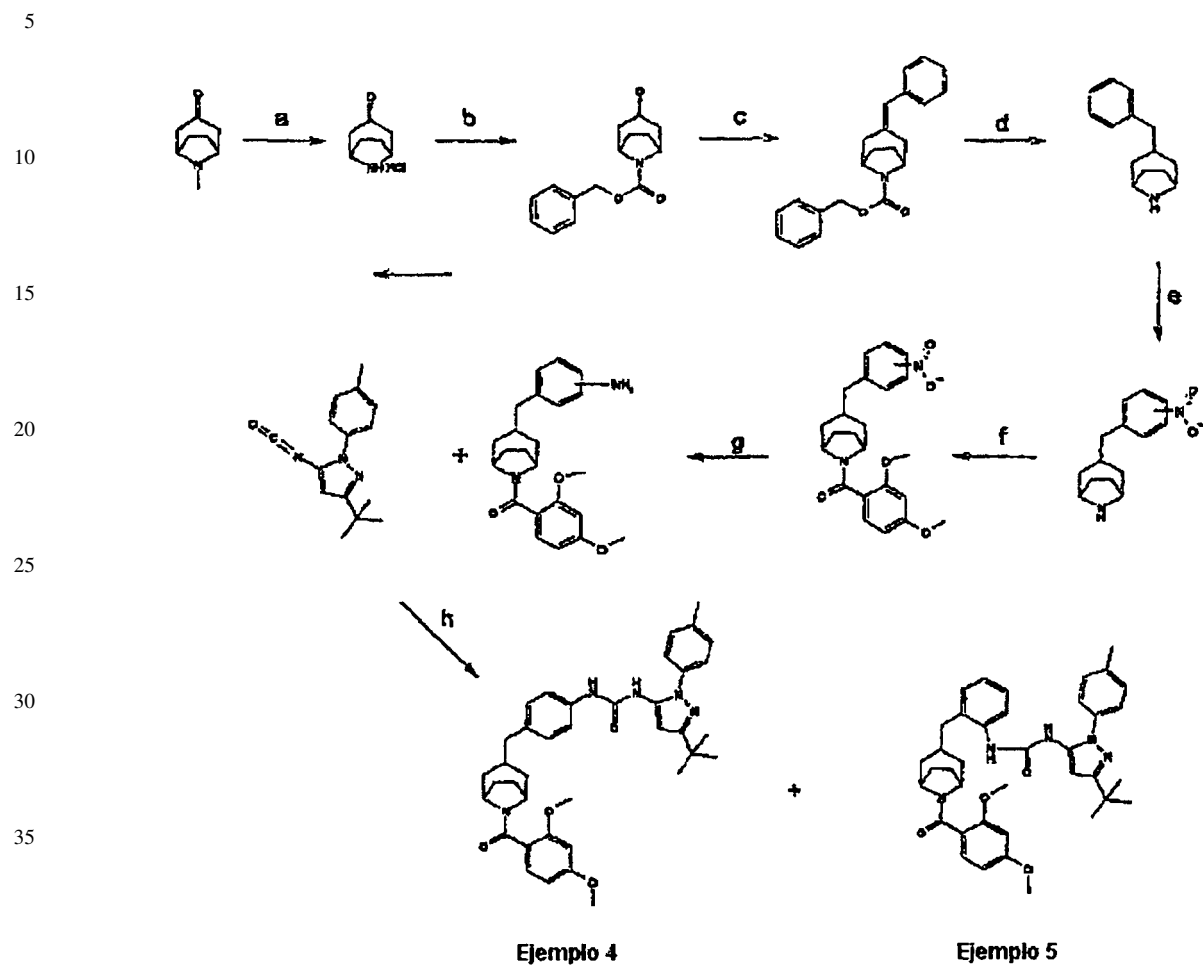
A la mezcla de 4-[4-nitrobencil]nortropano y 4-[2-nitrobencil]nortropano (117 mg, 0,47 mmol) en cloruro de metileno (5 mL) se le añadió TEA (0,07 mL), luego la mezcla se enfrió hasta 0°C seguida de la adición de cloruro de 2,4-dimetoxibenzoílo (100 mg, 0,55 mmol). La reacción se agitó toda la noche a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con cloruro de amonio saturado y se secó sobre sulfato de magnesio. La disolución se concentró y purificó en columna sobre gel de sílice (95/5/1 DCM/MeOH, NH₄OH) para proporcionar 108 mg de producto como una mezcla. Este producto (108 mg) se disolvió en metanol (10 mL) y se añadió 10% Pd/C (300 mg) seguido de la adición de NaBH₄ (100 mg). Después de 60 minutos, la reacción se concentró hasta secarse. El residuo se disolvió en DCM y se dividió en porciones con agua. La capa orgánica se concentró y los isómeros orto y para se purificaron en columna sobre gel de sílice usando acetato de etilo/metanol (95:5) para proveer 50 mg de producto como una mezcla de regioisómeros.

La mezcla de regioisómeros (50 mg) se disolvió en DCM (5 mL), se añadió 5-terc-butil-2-[4-metilfenil]-2H-pirazol-isocianato (33,5 mg, 0,13 mmol, JMC 45,2994-3008,2002) y la reacción se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se extrajo con salmuera y el orgánico se concentró hasta secarse para proveer 50 mg de producto bruto. Los regioisómeros se separaron en una HPLC preparativa para proveer 29 mg de 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1429; Ejemplo 4 (LCMS M⁺ 636, R_T=3,68) y 10 mg de 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1643, Ejemplo 5 (LCMS M⁺=636, R_T=3,61). HPLC. 10-100% B en 18 min, A= 0,1% TFA/H₂O, B = CH₃CN; C18 RP Metachem Monochrome 10 micrómetros, columna de 2 pulgadas X 15 cm. 70 mL/minuto o 20 mL/minuto; 220 mn.

(Esquema pasa a página siguiente)

Esquema 14

Síntesis del ejemplo 4 y el ejemplo 5



a. i. 1-cloro-etil cloroformato, DCE ii. metanol; b. bencil cloroformato, DMAP, TEA, DCM; c. $\text{Ph}_3\text{PCH}_2\text{PhBr}$, 1-BuOK, THF; d. Pd/C , H_2 ; e. i. TFAA, nitrato sódico, ii. MeOH, K_2CO_3 ; f. cloruro de 2,4-dimetoxibenzoilo; TEA, DCM; g. Pd/C , MeOH, NBH_4 ; h. DCM

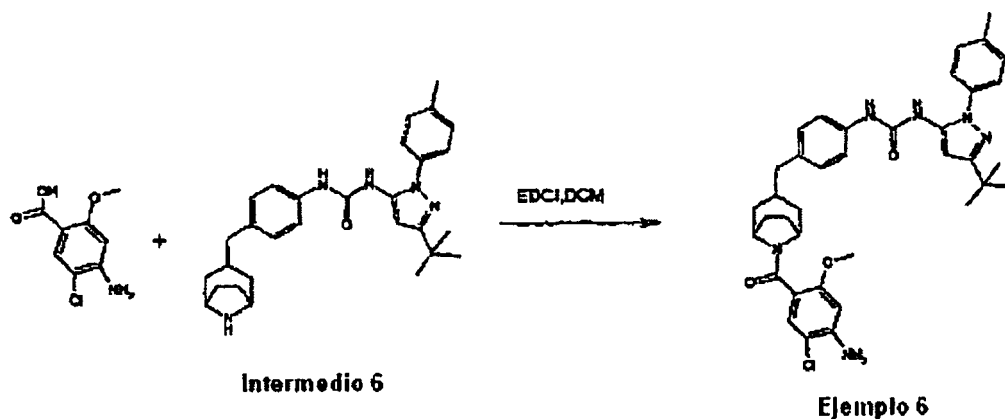
Ejemplo 6

1-{4-[8-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1441

Se disuelve ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxibenzoico (60 mg, 0,30 mmol) en DCM y se añade hidrócloruro de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (EDCI) (64 mg, 0,30 mmol) seguido de la adición del Intermedio 3 (130 mg, 0,28 mmol). La reacción se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, se concentra hasta secarse y se purifica en una columna de gel de sílice de 10 gramos usando acetato de etilo/heptano (35%/65%) para producir 60 mg de 1-{4-[8-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1441, Ejemplo 6. m/z (LCMS) $M^{+1}=636$, $R_T=3,47$ minutos.

Esquema 15

Síntesis del ejemplo 6



Ejemplo 7

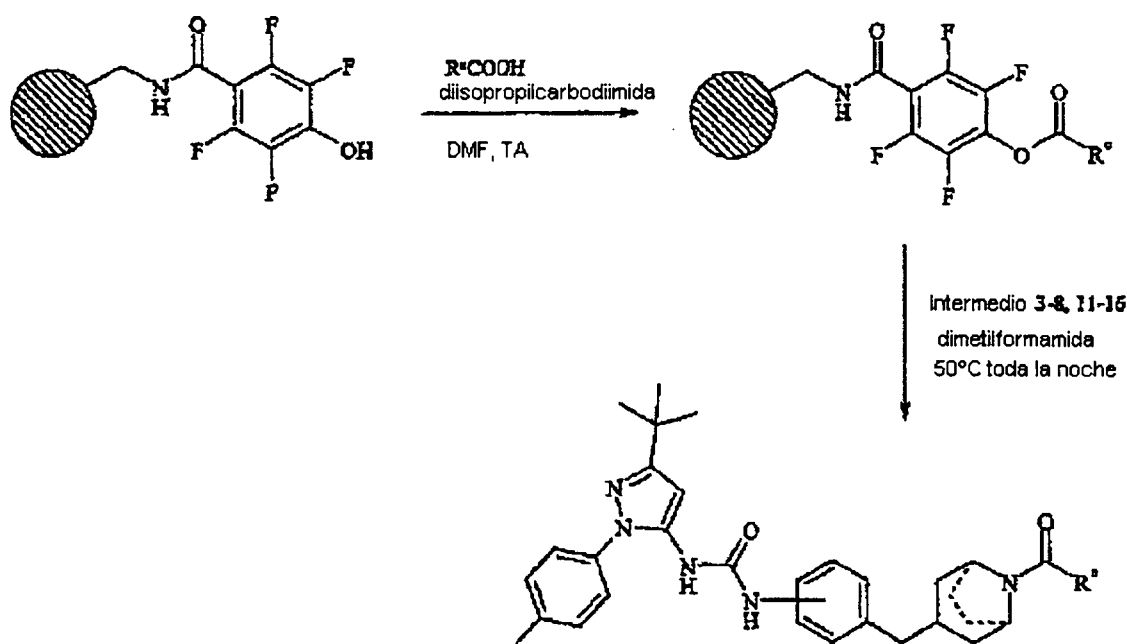
Procedimiento general para formación de amida

25 El siguiente procedimiento se usa para la preparación de ciertas amidas de la presente invención, es decir, donde X de las Fórmulas (I) a (VI) es $-\text{C}(\text{O})-$.

30 Se pesan 0,125 mmol de resina de tetrafluorofenol (PL-TFP 009) en tubos de jeringas de polipropileno. Se añade 1 mL de N,N-dimetilformamida (DMF) para expandir la resina. Se añaden 0,250 mmol de ácido carboxílico y N,N'-diisopropilcarbodiimida (DIC) apropiados. Se tapa y agita en un agitador de plataforma durante la noche a temperatura ambiente. Usando un estuche al vacío con *luer lock*, se aspira el licor de reacción y se lava 3x cada una con DMF y tetrahidrofurano (THF), y lavados alternados de diclorometano (DCM) y metanol 3x, seguidos por un lavado de DCM y dos de DMF. Se añade 1 mL de DMF y 0,075 mmol de uno de los intermedios de amina seleccionados a partir de los Intermedios 3 a 8 u 11 a 16 a la resina cargada con ácido. Se tapa y agita en un agitador de plataforma durante la noche a 50°C. Se recoge el licor de reacción, se enjuaga dos veces con DCM, se recogen ambos enjuagues. Se añade 1% trietilamina (TEA) en DCM, se tapa y se agita aprox. 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de plataforma. Se recoge este lavado y se añade a la recogida original. Se seca en un evaporador centrífugo Genevac.

Esquema 16

Formación general de amida



ES 2 277 271 T3

Los ácidos carboxílicos apropiados, es decir, $R^c\text{COOH}$, que se usan en el procedimiento del Ejemplo 7 para preparar los compuestos de la invención, incluyen:

- ácido 3-dietilamino-benzoico;
- ácido 4-(2-amino-etil)-benzoico;
- ácido 4-(2-acetilamino-etil)-benzoico;
- ácido 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-carboxílico;
- ácido 4-oxazol-5-il-benzoico;
- ácido 2-hidroxi-6-metil-isonicotínico;
- ácido (6-metoxi-benzofuran-3-il)-acético;
- ácido (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-acético;
- ácido 4-propionil-benzoico;
- ácido 4-(2-metil-alil)-benzoico;
- ácido 4-but-3-enil-benzoico;
- ácido tereftalámico;
- ácido [5-(4-metoxi-fenil)-tiofen-2-il]-acético;
- ácido 4-metil-tiofeno-3-carboxílico;
- éster 4-etílico del ácido 3-metil-tiofeno-2,4-dicarboxílico;
- ácido 4-(2,2,2-trifluoro-etoximetil)-benzoico;
- ácido 5-(2-trifluorometoxi-fenil)-furan-2-carboxílico;
- ácido 2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carboxílico;
- ácido 1-metil-1H-imidazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(4-metoxi-bencil)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 6-metil-imidazo[2,1-b]tiazol-5-carboxílico;
- ácido pirazolo[1,5-a]pirimidina-3-carboxílico;
- ácido 4-terc-butoximetil-benzoico;
- ácido furan-3-il-acético;
- ácido 5-metoxi-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- ácido (4-metil-6,7-dihidro-4H-tieno[3,2-c]piran-4-il)-acético;
- ácido 3-metil-benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 5-metil-4-morfolin-4-ilmetil-furan-2-carboxílico;
- ácido 3-(3-alil-tioureido)-benzoico;
- ácido 5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- ácido 3,5-difluoro-4-trifluorometil-benzoico;
- ácido 2-metil-4-trifluorometoxi-benzoico;
- ácido 2-metil-5-tiofen-2-il-furan-3-carboxílico;

- ácido 4-(1H-pirazol-3-il)-benzoico;
- ácido 4-(2H-tetrazol-5-il)-benzoico;
- 5 ácido 4-metil-3-oxo-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]tiazina-6-carboxílico;
- ácido benzofuran-4-il-acético;
- 10 ácido quinoxalina-6-carboxílico;
- ácido 3-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- ácido 3-metoxi-tiofeno-2-carboxílico;
- 15 ácido 2-(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 4-metoxi-2-trifluorometil-benzoico;
- ácido 4-acetoximetil-benzoico;
- 20 ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico;
- ácido 3-butoxi-4-metoxi-benzoico;
- 25 ácido furan-2-il-acético;
- ácido 2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carboxílico;
- ácido 4-tiofen-2-il-benzoico;
- 30 ácido 4-fluoro-2-metoxi-benzoico;
- ácido 2-fluoro-4-metoxi-benzoico;
- 35 ácido 1,3-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-metoxi-1,2-dimetil-1H-indol-3-carboxílico;
- ácido 4-(1H-imidazol-2-il)-benzoico;
- 40 ácido 4-(3,6-dioxo-ciclohexa-1,4-dienil)-benzoico;
- ácido 5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carboxílico;
- 45 ácido 3-piridin-3-il-propiónico;
- ácido 5-amino-N-(2,3-dihidroxi-propil)-isofaltámico;
- ácido 3-amino-4-isopropenil-benzoico;
- 50 ácido 2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carboxílico;
- ácido 3,4-bis-acetilamino-benzoico;
- 55 ácido 4-(2-oxo-propil)-benzoico;
- ácido 4-etoximetil-benzoico;
- ácido 4-difluorometoxi-benzoico;
- 60 ácido 2-metil-5-fenil-furan-3-carboxílico;
- ácido 5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoico;
- 65 ácido 3-acetilamino-5-metoxi-benzoico;
- ácido 1H-indazol-3-carboxílico;

ES 2 277 271 T3

- ácido 3-metil-5-trifluorometil-isoxazol-4-carboxílico;
- ácido 4-amino-3-trifluorometoxi-benzoico;
- 5 ácido 3H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- ácido 4-isobutil-benzoico;
- ácido (2,4-dimetoxi-fenil)-acético;
- 10 ácido 2-cloro-6-metoxi-isonicotínico;
- ácido 4-metil-2-piridin-4-il-tiazol-5-carboxílico;
- 15 ácido 4-metil-2-piridin-3-il-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 2-piridin-4-il-tiazol-4-carboxílico;
- ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- 20 ácido 3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico;
- 25 ácido 3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoico;
- ácido benzo[b]tiofen-4-il-acético;
- ácido 4-guanidino-benzoico;
- 30 ácido 2-fluoro-4-propoxi-benzoico;
- ácido 2-fluoro-4-isopropoxi-benzoico;
- 35 ácido (1-metil-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido 4-metil-2-pirazin-2-il-tiazol-5-carboxílico;
- ácido benzotiazol-6-carboxílico;
- 40 ácido 6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-nicotínico;
- ácido 4-oxo-2-fenil-4H-cromeno-6-carboxílico;
- 45 ácido 4-etilamino-benzoico;
- ácido 5-metoximetil-1-fenil-1H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- ácido 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-4-metil-tiazol-5-carboxílico;
- 50 ácido 5-terc-butil-furan-2-carboxílico;
- ácido 5-cloro-furan-2-carboxílico;
- 55 ácido 5-metil-furan-2-carboxílico;
- ácido 2-metil-furan-3-carboxílico;
- ácido 4-(3-metil-ureido)-benzoico;
- 60 ácido 4-metil-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carboxílico;
- 65 ácido 2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carboxílico;
- ácido 4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoico;

- ácido 4,5-dimetil-furan-2-carboxílico;
- ácido 3-metanosulfonil-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carboxílico;
- 5 ácido 2,3-dihidro-benzofuran-5-carboxílico;
- ácido 2-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-2-il)-tiazol-4-carboxílico;
- 10 ácido 5-cloro-tiofeno-3-carboxílico;
- ácido 4-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido (3,5-dimetil-fenil)-acético;
- 15 ácido indan-2-il-acético;
- ácido 1H-imidazol-4-carboxílico;
- ácido 2,5-dimetil-furan-3-carboxílico;
- 20 ácido 5-metoxi-benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 2,6-dimetoxi-nicotínico;
- 25 ácido 5,6-dicloro-nicotínico;
- ácido (2-metil-1H-indol-3-il)-acético;
- ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- 30 ácido 5-cloro-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico;
- ácido 4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico;
- 35 ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido metoxi-fenil-acético;
- 40 ácido 7-metoxi-benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 3-metil-benzofuran-2-carboxílico;
- 45 ácido 3-tioureido-benzoico;
- ácido (2,3-dimetoxi-fenil)-acético;
- ácido 3-(4-fluoro-fenil)-propiónico;
- 50 ácido 4-etoxycarboniloxi-benzoico;
- ácido 5-cloro-6-hidroxi-nicotínico;
- 55 ácido 2,4-dimetil-tiazol-5-carboxílico;
- ácido 5-piridin-2-il-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoico;
- 60 ácido (5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acético;
- ácido 2-piridin-3-il-tiazol-4-carboxílico;
- 65 ácido (5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acético;
- ácido 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carboxílico;

ES 2 277 271 T3

- ácido [1,2,3]tiadiazol-4-carboxílico;
- ácido 3,5-dimetil-isoxazol-4-carboxílico;
- 5 ácido 5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carboxílico;
- ácido benzo[b]tiofeno-3-il-acético;
- ácido benzo[b]tiofeno-2-carboxílico;
- 10 ácido quinolina-6-carboxílico;
- ácido 3-tiofen-2-il-propiónico;
- 15 ácido 2-(4-cloro-fenil)-propiónico;
- ácido furan-2-il-oxo-acético;
- ácido 5-cloro-tiofeno-2-carboxílico;
- 20 ácido 3-(1H-benzoimidazol-2-il)-propiónico;
- ácido 2-acetilamino-propiónico;
- 25 ácido 2-hidroxiquinolona-4-carboxílico;
- ácido 6-metil-piridina-2-carboxílico;
- ácido tetrahydro-furan-2-carboxílico;
- 30 ácido 4-oxo-2-fenil-pentanoico;
- ácido 2,2-dimetil-pentanoico;
- 35 ácido 4-cianometil-benzoico;
- ácido 4-carbamimidoil-benzoico;
- ácido 4-(2-hidroxietoxi)-benzoico;
- 40 ácido 4-metoxi-2-metil-benzoico;
- ácido 1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarboxílico;
- 45 ácido 4-hidroximetil-benzoico;
- ácido (3,5-dimetoxi-fenil)-acético;
- ácido (2,4,6-trimetoxi-fenil)-acético;
- 50 ácido (2,3-dimetil-fenoxi)-acético;
- ácido 3-p-tolil-propiónico;
- 55 ácido 2,4,6-trimetoxi-benzoico;
- ácido benzo[1,3]dioxol-5-il-acético;
- ácido hept-2-inoico;
- 60 ácido (4-metoxi-fenoxi)-acético;
- ácido 2-metil-2-fenil-propiónico;
- 65 ácido 3-metil-furan-2-carboxílico;
- ácido fenilamino-acético;

- ácido 3-acetilamino-benzoico;
- ácido 2-metil-nicotínico;
- 5 hidrocloruro de ácido piridin-4-il-acético;
- hidrocloruro de ácido piridin-3-il-acético;
- 10 hidrocloruro de ácido (1H-imidazol-4-il)-acético;
- hidrocloruro de ácido dimetilamino-acético;
- ácido quinoxalina-2-carboxílico;
- 15 ácido 1H-benzotriazol-5-carboxílico;
- ácido 3,6-dicloro-piridazina-4-carboxílico;
- ácido 5-oxo-tetrahidro-furan-2-carboxílico;
- 20 ácido 1H-pirazol-4-carboxílico;
- ácido 2,3-dihidro-1H-indol-2-carboxílico;
- 25 ácido (3,5-difluoro-fenil)-acético;
- ácido 4-aminometil-benzoico;
- ácido (3,4-difluoro-fenil)-acético;
- 30 ácido (2,4-difluoro-fenil)-acético;
- dimetil éster del ácido ftálico;
- 35 ácido (4-amino-fenil)-acético;
- ácido (4-amino-benzoilamino)-acético;
- ácido 3-amino-4-hidroxi-benzoico;
- 40 ácido isoquinolina-1-carboxílico;
- ácido quinolina-4-carboxílico;
- 45 ácido quinolina-3-carboxílico;
- ácido quinolina-2-carboxílico;
- ácido 3-piperidin-1-il-propiónico;
- 50 ácido isonicotínico;
- ácido nicotínico;
- 55 ácido 6-amino-nicotínico;
- ácido 2-amino-nicotínico;
- ácido piridina-2-carboxílico;
- 60 ácido 6-cloro-nicotínico;
- ácido 2-cloro-nicotínico;
- 65 ácido 3-amino-pirazina-2-carboxílico;
- ácido pirazina-2-carboxílico;

ES 2 277 271 T3

- ácido piperidina-4-carboxílico;
- ácido 1H-indol-5-carboxílico;
- 5 ácido 3-(1H-indol-3-il)-propiónico;
- ácido (1H-indol-3-il)-acético;
- 10 ácido (1H-indol-3-il)-oxo-acético;
- ácido 1H-indol-3-carboxílico;
- ácido tiofen-3-il-acético;
- 15 ácido tiofen-3-carboxílico;
- ácido tiofen-2-il-acético;
- 20 ácido 5-metil-tiofen-2-carboxílico;
- ácido furan-3-carboxílico;
- ácido 3-furan-2-il-propiónico;
- 25 ácido 5-oxo-pirrolidina-2-carboxílico;
- ácido (2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acético;
- ácido heptanoico;
- 30 ácido 5-oxo-5-fenil-pentanoico;
- ácido 4-(4-metoxi-fenil)-butírico;
- 35 ácido 4-fenil-butírico;
- ácido (4-metoxi-fenil)-acético;
- 40 ácido (4-fluoro-fenil)-acético;
- (ácido 3,4-dimetoxi-fenil)-acético;
- ácido (3-metoxi-fenil)-acético;
- 45 ácido (3-fluoro-fenil)-acético;
- ácido o-tolil-acético;
- 50 ácido (2-metoxi-fenil)-acético;
- ácido (2-fluoro-fenil)-acético;
- ácido metoxi-acético;
- 55 ácido fenoxi-acético;
- ácido dimetilamino-acético;
- 60 ácido (N-metil-guanidino)-acético;
- ácido acetilamino-acético;
- ácido metoxi-fenil-acético;
- 65 ácido 2,2-dimetil-propiónico;
- ácido ciccloheptanocarboxílico;

- ácido naftalen-2-il-acético;
- ácido naftalen-1-il-acético;
- 5 ácido furan-2-carboxílico;
- ácido 5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carboxílico;
- 10 ácido butírico;
- ácido 4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butírico;
- éter monometílico del ácido succínico;
- 15 ácido 3-(2-metoxi-fenil)-propiónico;
- ácido 3-fenil-propiónico;
- ácido 3-fenoxi-propiónico;
- 20 ácido benzoilamino-acético;
- ácido 2-fenil-propiónico;
- 25 ácido 2-oxo-3-fenil-propiónico;
- ácido 2-oxo-propiónico;
- ácido 3-(ciano-metil-metil)-benzoico;
- 30 ácido 3,5-dimetoxi-benzoico;
- ácido 2,4-dimetoxi-benzoico;
- 35 ácido 2,3-dimetoxi-benzoico;
- ácido 1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carboxílico;
- ácido ciclohexil-acético;
- 40 ácido 1-metil-ciclohexanocarboxílico;
- ácido ciclohexanocarboxílico;
- 45 ácido ciclopentil-acético;
- ácido 1-fenil-ciclopentanocarboxílico;
- ácido ciclopentanocarboxílico;
- 50 ácido ciclobutanocarboxílico;
- ácido 1-metil-ciclopropanocarboxílico;
- 55 ácido 3,5-bis-trifluorometil-benzoico;
- ácido 4-amino-5-cloro-2-metoxi-benzoico;
- ácido benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carboxílico;
- 60 ácido [1,6]naftiridina-2-carboxílico;
- ácido 2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- 65 ácido 4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;

ES 2 277 271 T3

- ácido 4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carboxílico;
- ácido 2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico;
- 5 ácido 3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico;
- ácido 4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoico;
- 10 ácido 3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrílico;
- ácido 2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carboxílico;
- ácido 6-trifluorometil-nicotínico;
- 15 ácido 2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoico;
- ácido 3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoico;
- ácido 2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;
- 20 ácido 2-cloro-4-metanosulfonil-benzoico;
- ácido 1H-indol-6-carboxílico;
- 25 ácido 3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoico;
- ácido 2-metil-[1,6]naftiridina-3-carboxílico;
- ácido [1,8]naftiridina-2-carboxílico;
- 30 ácido 4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carboxílico;
- ácido 4,5-dihidro-benzofuran-6-carboxílico;
- 35 ácido 2,5-dimetil-oxazol-4-carboxílico;
- ácido 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carboxílico;
- ácido 2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoico;
- 40 ácido 1-(5-bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carboxílico;
- ácido 4-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoico;
- 45 ácido 1H-pirrol-3-carboxílico hidratado;
- ácido 4-trifluorometil-nicotínico;
- ácido 2-metil-[1,8]naftiridina-3-carboxílico;
- 50 ácido 5-metil-pirazina-2-carboxílico;
- éster etílico del ácido 5-nitro-1H-indol-2-carboxílico;
- 55 ácido pirazina-2,5-dicarboxílico;
- éster etílico del ácido furo[2,3-c]piridina-5-carboxílico;
- ácido 2,4,6-trimetil-benzoico;
- 60 ácido benzofuran-2-carboxílico;
- ácido 2,5-dimetoxi-benzoico;
- 65 ácido (2,5-dimetoxi-fenil)-acético;
- ácido 6-hidroxí-nicotínico;

ácido 3,4-dimetoxi-benzoico; y

ácido 1H-benzimidazol-5-carboxílico.

5 Ejemplo 8

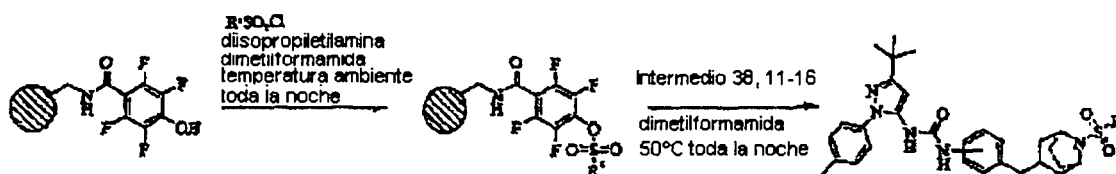
Formación de sulfonamida

El siguiente procedimiento se usa para la preparación de ciertas sulfonamidas de la presente invención, es decir, donde X de las Fórmulas (I) a (VI) es $-\text{C}(\text{O})_2-$.

Se pesan 0,125 mmol de resina de tetrafluorofenol (PL-TFP 009) en tubos de jeringas de polipropileno. Se añade 1 mL de DMF para expandir la resina. Se añaden 0,250 mmol de un cloruro de sulfonilo apropiado y 0,500 mmol de N,N'-diisopropiletilamina. Se tapa y agita en un agitador de plataforma durante la noche a temperatura ambiente. Usando un estuche al vacío con luer *lock*, se aspira el licor de reacción y se lava tres veces cada una con DMF y THF, y lavados alternados de DCM y metanol (tres veces), seguidos por un lavado de DCM y dos de DMF. Se añaden 1 mL de DMF y 0,075 mmol de uno de los intermedios de amina seleccionados a partir de los Intermedios 3 a 8 u 11 a 16 a la resina cargada con sulfona. Se tapa y agita en un agitador de plataforma durante la noche a 50°C. Se recoge el licor de reacción, se enjuaga dos veces con DCM, se recogen ambos enjuagues. Se añade 1% trietilamina (TEA) en DCM, se tapa y se agita aprox. 1 hora a temperatura ambiente en un agitador de plataforma. Se recoge este lavado y se añade a la recogida original. Se seca en un evaporador centrífugo Genevac.

Esquema 17

Formación general de sulfonamida



Los cloruros de sulfonilo apropiados, es decir, $\text{R}^s\text{SO}_2\text{Cl}$, que se usan en el procedimiento del Ejemplo 8 para preparar los compuestos de la invención, incluyen:

cloruro de tiofeno-3-sulfonilo;

cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonilo;

cloruro de 5-metil-isoxazol-4-sulfonilo;

cloruro de 5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonilo;

cloruro de 6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonilo;

cloruro de 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonilo;

cloruro de 2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonilo;

cloruro de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonilo;

cloruro de 5-isoxazol-5-il-furan-2-sulfonilo;

cloruro de 5-isoxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonilo;

cloruro de 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonilo;

éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico;

éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-furan-2-carboxílico;

éster metílico del ácido 4-clorosulfonil-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico;

cloruro de 3-fluoro-4-metoxi-bencenosulfonilo;

ES 2 277 271 T3

- cloruro de 2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonilo;
- cloruro de 4'-metoxi-bifenil-3-sulfonilo;
- 5 cloruro de 3-metoxi-bencenosulfonilo;
- cloruro de 1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonilo;
- cloruro de 5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonilo;
- 10 cloruro de 5-[1,2,3]tiadiazol-4-il-tiofeno-2-sulfonilo;
- cloruro de 6-metil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-pirimidina-5-sulfonilo;
- 15 cloruro de isoquinolina-5-sulfonilo;
- cloruro de 4-metoxi-2,6-dimetil-bencenosulfonilo;
- éster metílico del ácido 5-clorosulfonil-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico;
- 20 cloruro de 3,4-difluoro-bencenosulfonilo;
- cloruro de 4-vinil-bencenosulfonilo;
- 25 cloruro de 5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonilo;
- cloruro de benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonilo;
- cloruro de 1-metil-1H-imidazol-4-sulfonilo;
- 30 cloruro de benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonilo;
- cloruro de 2,2,5,7,8-pentametil-croman-6-sulfonilo;
- 35 cloruro de 2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilo;
- cloruro de 2,4-dicloro-bencenosulfonilo;
- cloruro de 3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonilo;
- 40 cloruro de 3,4-dimetoxi-bencenosulfonilo;
- cloruro de 2-cloro-bencenosulfonilo;
- 45 cloruro de 4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonilo;
- cloruro de 4-trifluorometoxi-bencenosulfonilo;
- cloruro de 3-fluoro-bencenosulfonilo;
- 50 cloruro de 2-fluoro-bencenosulfonilo;
- cloruro de 3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonilo;
- 55 cloruro de 3,4-dicloro-bencenosulfonilo;
- cloruro de 2,5-dimetoxi-bencenosulfonilo;
- cloruro de 3-trifluorometil-bencenosulfonilo;
- 60 éster metílico del ácido 2-clorosulfonil-benzoico;
- cloruro de butano-1-sulfonilo;
- 65 cloruro de etanosulfonilo;
- cloruro de 2-fenil-etenosulfonilo;

cloruro de fenil-metanosulfonilo;

cloruro de metanosulfonilo;

cloruro de 4-metil-bencenosulfonilo;

cloruro de 4-terc-butil-bencenosulfonilo;

cloruro de 4-metoxi-bencenosulfonilo;

cloruro de 4-acetilamino-bencenosulfonilo;

cloruro de 4-cloro-bencenosulfonilo;

cloruro de 4-fluoro-bencenosulfonilo;

cloruro de 2,4,6-trimetil-bencenosulfonilo;

cloruro de 2,5-dicloro-bencenosulfonilo;

cloruro de bencenosulfonilo;

cloruro de quinolina-8-sulfonilo;

cloruro de tiofeno-2-sulfonilo;

cloruro de naftaleno-2-sulfonilo;

cloruro de 5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonilo;

cloruro de naftaleno-1-sulfonilo; y

cloruro de 2-trifluorometoxi-bencenosulfonilo.

Ejemplo 9

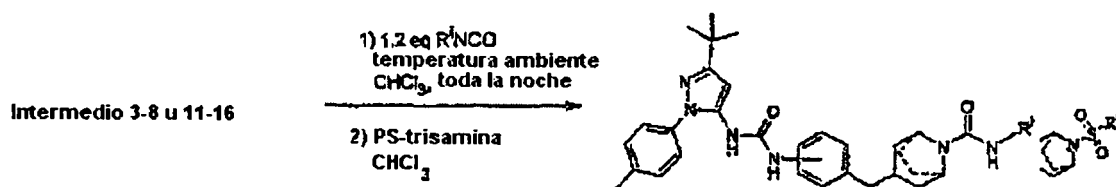
Formación de urea

El siguiente procedimiento se usa para la preparación de ciertas ureas de la presente invención, es decir, donde X de las Fórmulas (I) a (VI) es -NHC(O)- .

Se pesan 0,112 mmol de uno de los intermedios de amina seleccionados a partir del material de partida de los Intermedios 3 a 8 u 11 a 16 en tubos de teflón Argonaut Quest. Se disuelven en 5 mL de cloroformo y se tratan con 1,20 eq de un isocianato apropiado (0,135 mmol). Se agita durante la noche a temperatura ambiente bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 1,25 eq. de trisamina unida por polímero (0,140 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recoge el licor de reacción, se enjuaga con 5 mL de diclorometano, recogiendo ambos en el mismo vial. Se seca en un evaporador centrífugo Genevac.

Esquema 18

Formación general de urea



Los isocianatos apropiados, es decir, R^iNCO , que se usan en el procedimiento del Ejemplo 9 para preparar los compuestos de la invención, incluyen:

2-(5-Isocianato-4-metil-tiazol-2-il)-pirazina;

4-Isocianato-2-fenil-tiazol;

4-Isocianato-5-metil-1-fenil-1H-pirazol;

3-Isocianato-2-metil-5-fenil-furano;

4-Isocianato-benzo[1,2,5]tiadiazol;

3-Isocianato-tiofeno;

6-Fluoro-8-isocianato-4H-benzo[1,3]dioxina;

5-Isocianato-2,3-dihidro-benzofurano;

3-Isocianato-5-metil-2-trifluorometil-furano;

6-Isocianato-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina;

4-Isocianato-5-metil-3-fenil-isoxazol;

2-Cloro-4-isocianato-1-metoxi-benceno;

5-Isocianato-benzo[1,3]dioxol;

Éster metílico del ácido 4-isocianato-benzoico;

4-Isocianato-1,2-dimetoxi-benceno;

3-Isocianato-piridina;

1-Difluorometoxi-4-isocianato-benceno;

(4-Isocianato-fenil)-dimetil-amina;

4-Isocianato-3,5-dimetil-isoxazol;

1-Isocianato-4-trifluorometoxi-benceno;

1-(4-Isocianato-fenil)-etanona;

Éster etílico del ácido 3-isocianato-benzoico;

1-Isocianato-3,5-dimetoxi-benceno;

5-Isocianato-1,2,3-trimetoxi-benceno;

1-Cloro-5-isocianato-2,4-dimetoxi-benceno;

1-Isocianato-4-metoxi-2-metil-benceno;

2-Isocianato-1,4-dimetoxi-benceno; y

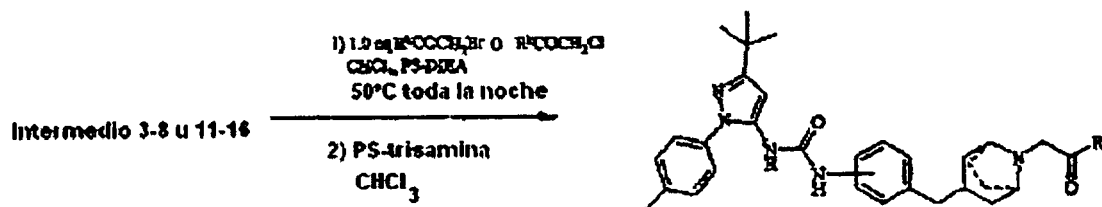
1-Isocianato-2,4-dimetoxi-benceno.

Ejemplo 10

Formación de cetona

El siguiente procedimiento se usa para la preparación de ciertas cetonas de la presente invención, es decir, donde X de las Fórmulas (I) a (VI) es $-C(O)-CH_2-$.

Se pesan 0,112 mmol de uno de los intermedios de amina seleccionados a partir del material de partida de los Intermedios 3 a 8 u 11 a 16 en tubos de teflón Argonaut Quest. Se disuelven en 5 mL de cloroformo y se tratan con 1,20 eq de una diisopropilamina unida por polímero (0,135 mmol). Se tratan con 1,00 eq de un compuesto alfa-halocarbonilo (0,112 mmol) y se tratan toda la noche a 50°C bajo una atmósfera de nitrógeno. Se añaden 1,25 eq. de trisamina unida por polímero (0,140 mmol) y se agita a temperatura ambiente durante 5 horas. Se recoge el licor de reacción, se enjuaga con 5 mL de diclorometano, recogiendo ambos en el mismo vial. Se seca en un evaporador centrífugo Genevac.



15 Los compuestos alfa-halocarbonilo apropiados, es decir, $R^k\text{COCH}_2\text{Br}$ o $R^k\text{COCH}_2\text{Cl}$, que se usan en el procedimiento del Ejemplo 10 para preparar los compuestos de la presente invención, incluyen:

20 2-Bromo-1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-etanona;

hidrobromo de 2-Bromo-1-piridin-4-il-etanona;

2-Bromo-1-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etanona;

25 2-Bromo-6-metoxi-indan-1-ona;

1-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-bromo-etanona;

30 1-(5-terc-Butil-isoxazol-3-il)-2-cloro-etanona;

2-Bromo-1-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etanona;

2-Bromo-1-(4-metoxi-fenil)-propan-1-ona;

35 2-Bromo-1-(4-metanosulfonil-fenil)-etanona;

2-Bromo-1-(6-dimetilamino-naftalen-2-il)-etanona;

40 3-(2-Bromo-acetil)-7-dietilamino-cromen-2-ona;

1-Benzo[b]tiofen-3-il-2-bromo-etanona;

2-Bromo-1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-etanona;

45 2-Bromo-1-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etanona;

Éster etílico del ácido 5-(2-bromo-acetil)-isoxazol-3-carboxílico;

50 6-(2-Bromo-acetil)-3,4-dihidro-1H-quinolin-2-ona;

5-Bromo-6,7-dihidro-5H-benzo[1,2,5]oxadiazol-4-ona;

2-Bromo-1-(4-dietilamino-fenil)-etanona;

55 N-[4-(2-Cloro-acetil)-fenil]-metanosulfonamida;

2-Bromo-1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-etanona;

60 2-Bromo-1-dibenzofuran-2-il-etanona;

2-Bromo-7-metoxi-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona;

1-Benzo[b]tiofen-3-il-2-cloro-etanona;

65 2-Bromo-1-(4-trifluorometoxi-fenil)-etanona;

2-Bromo-1-(4-difluorometoxi-fenil)-etanona;

Hidrobromo de 2-bromo-1-piridin-3-il-etanona;

4-(2-Cloro-acetil)-1,5-dimetil-2-fenil-1,2-dihidro-pirazol-3-ona;

2-Bromo-1-(4-metoxi-fenil)-etanona;

2-Bromo-1-(3-metoxi-fenil)-etanona;

2-Bromo-1-(2,5-dimetoxi-fenil)-etanona; y

2-Bromo-1-(2,4-dimetoxi-fenil)-etanona.

Ejemplo 11

Formación de carbamato

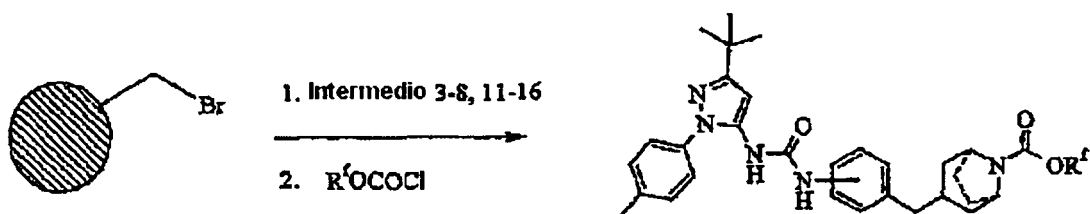
Método A

El siguiente procedimiento se usa para la preparación de ciertos carbamatos de la presente invención, es decir, donde X de las Fórmulas (I) a (VI) es $-C(O)-$, y A es tal que hay un oxígeno unido directamente a X.

Se expanden 50 mg de (4-bromometilfenoxi)metil poliestireno (Novabiochem, 01-64-0186, 1,10 mmol/g) en 2,5 mL de dimetilformamida y se tratan con 5,0 equivalentes de diisopropiletilamina ($48 \mu\text{L}$), seguidos de 1,0 equivalente de los Intermedios de amina 3 a 8 u 11 a 16. Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, se drena el recipiente y se lava la resina con DMF (tres veces), MeOH (dos veces) y DCM (tres veces). Se expande la resina en 2,5 mL de diclorometano y se trata con 0,9 equivalentes de un cloroformato apropiado. Se agita a temperatura ambiente durante toda la noche, se añade 1,0 equivalente de tris-(2-aminoetil) amina poliestireno (Novabiochem, 01-64-0170, 3,40 mmol/g) y se agita a temperatura ambiente durante cuatro horas. Se drena el recipiente en un vial y se evapora hasta secarse.

Esquema 20

Formación general de carbamato, Método A

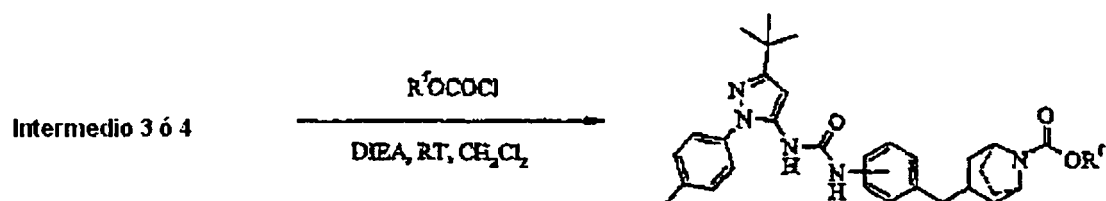


Método B

Se pesan 0,104 mmol de uno de los intermedios de amina seleccionados a partir del material de partida del Intermedio 3 ó 4 en viales de centelleo. Se disuelve en 5 mL de diclorometano y 3,50 eq de N,N'-diisopropiletilamina (3,64 mmol). Se trata con 1,00 eq de cloroformato (0,104 mmol) y se agita toda la noche a temperatura ambiente. Se vierten los contenidos del vial a cartuchos SPE que contienen 2 g de sílice. Se disponen los cartuchos SPE en un Isco CombiFlash OptiX10 equipado con columnas de sílice de 4 g y se eluye con un gradiente lineal de 10-100% acetato de etilo-heptano. Las fracciones apropiadas se secan en un evaporador centrífugo Savant.

Esquema 21

Formación general de carbamato, Método B



ES 2 277 271 T3

Los cloroformatos apropiados, es decir $R^f\text{OCOCl}$, que se usan en el procedimiento del Ejemplo 11, Método A o Método B para preparar los compuestos de la invención, incluyen:

Etil cloroformato

Isobutil cloroformato

Mentil cloroformato

Bencil cloroformato

Fenil cloroformato

4-metilfenil cloroformato

4-metoxifenil cloroformato

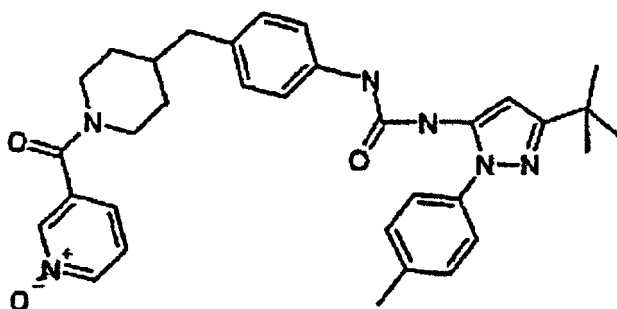
2-metoxifenil cloroformato*

4-metoxycarbonilfenil cloroformato

1,1-dioxobenzo[b]tiofeno-2-metil cloroformato

Ejemplo 12

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-oxo-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-ilmetil]-fenilo}, Compuesto A1645



Se agitó una mezcla del intermedio 4 (200 mg, 0,39 mmol), N-óxido de ácido nicotínico (64 mg, 0,46 mmol), TEA (1,84 mmol, 256 μL) y EDCI (88 mg, 0,46 mmol) en DCM a temperatura ambiente durante toda la noche. La mezcla de reacción se cargó a una columna de gel de sílice (10 g) y se eluyó inicialmente con acetato de etilo, luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (80/20, v/v) y luego con una mezcla de acetato de etilo y metanol (70/30, v/v) que contenía 1% hidróxido de amonio para proveer 62 mg de 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-oxo-piridina-3-carbonil)-piperidina-4-ilmetil]-fenilo}-urea, Compuesto A1645, como un sólido beis.

Los siguientes compuestos se preparan por métodos y procedimientos sustancialmente similares a aquellos descritos en los Ejemplos anteriormente mencionados en esta memoria, o por métodos conocidos por el experto en la técnica. Los compuestos de los Ejemplos ya descritos y los siguientes compuestos son realizaciones particularmente preferidas de la presente invención.

En la siguiente lista de compuestos, los datos se disponen de la siguiente manera: nombre del compuesto (cantidad sintetizada), fórmula molecular, peso molecular calculado, ión molecular observado, tipo de ión molecular observado y tiempo de retención de la Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) en minutos.

Los datos se obtienen usando un cromatógrafo líquido con espectrómetro de masas que usa un detector por tiempo de vuelo Micromass LCT, exploración M/Z de 100-1000, ionización por electropulverización (ESI^+), con HPLC Hewlett-Packard Serie 1100 y detector evaporativo de dispersión de luz (ELSD) Sedex 75 en una longitud de onda de 220 nm. Las condiciones de la HPLC usan una columna Synergi $2\ \mu\text{m}$ Hydro-RP de 20 x 4,0 mm con disolventes de elución de 0,1% ácido fórmico en agua (disolvente A) y 0,1% ácido fórmico en acetonitrilo (disolvente B), que funciona en un gradiente de 30%-90% Disolvente B en Disolvente A durante 3 minutos, luego 90% - 100% B durante los siguientes dos minutos.

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidina-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0215 g), $\text{C}_{37}\text{H}_{45}\text{N}_5\text{O}_4$, 623,80, 624,37, $M+H$, 4,07, Compuesto A1;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(R)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil}-urea (0,004 g), C32H39N5O4, 557,70, 558,32, M+H, 3,23, Compuesto A2;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(R)-2-metoxi-2-fenil-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil}-urea (0,0036 g), C36H43N5O3, 593,77, 594,35, M+H, 3,95, Compuesto A3;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(S)-2-metoxi-2-fenil-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil}-urea (0,0205 g), C36H43N5O3, 593,77, 594,37, M+H, 4,15, Compuesto A4;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0184 g), C38H45N5O2, 603,81, 604,39, M+H, 4,77, Compuesto A5;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0178 g), C30H35N7O2S, 557,72, 558,28, M+H, 3,78, Compuesto A6;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0075 g), C36H39N7O2, 601,75, 602,35, M+H, 3,42, Compuesto A7;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0216 g), C36H39N7O2, 601,75, 602,35, M+H, 3,27, Compuesto A8;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-tioureido-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N7O2S, 623,82, 624,35, M+H, 3,15, Compuesto A9;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil}-urea (0,0182 g), C38H45N5O3, 619,81, 620,38, M+H, 4,43, Compuesto A10;
- 1-(3-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0212 g), C37H45Br1N8O2, 712,28, 713,35, M+H, 3,57, Compuesto A11;
- 30 1-(3-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0074 g), C37H45Br1N8O2, 712,28, 713,31, M+H, 4,62, Compuesto A12;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(isoquinolina-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0125g), C37H40N6O2, 600,77, 601,32, M+H, 3,83, Compuesto A13;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-cianohexanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,001 g), C35H47N5O2, 569,79, 570,39, M+H, 4,80, Compuesto A14;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0227 g), C38H44N6O2, 616,81, 617,34, M+H, 4,28, Compuesto A15;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-cilopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0126 g), C32H41N5O2, 527,71, 528,35, M+H, 4,05, Compuesto A16;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-naftalen-1-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0108 g), C39H43N5O2, 613,81, 614,37, M+H, 4,40, Compuesto A17;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-fenil-ciclopentanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0098 g), C39H47N5O2, 617,84, 618,43, M+H, 3,47, Compuesto A18;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0196 g), C35H37F2N5O4, 629,71, 630,30, M+H, 4,30, Compuesto A19;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,2-dimetil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H47N5O2, 557,78, 558,38, M+H, 4,67, Compuesto A20;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0144 g), C36H43N5O4, 609,77, 610,35, M+H, 4,08, Compuesto A21;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0231 g), C37H45N5O4, 623,80, 624,37, M+H, 4,25, Compuesto A22;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-(2,3-dimetil-fenoxi)-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0227 g), C37H45N5O3, 607,80, 608,37, M+H, 4,72, Compuesto A23;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,067 g), C37H45N5O5, 639,80, 640,36, M+H, 4,02, Compuesto A24;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0043 g), C37H45N5O2, 591,80, 592,37, M+H, 4,65, Compuesto A25;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0113 g), C35H39F2N5O2, 599,73, 600,32, M+H, 4,37, Compuesto A26;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H43N5O4 (0,165 g), 609,77, 610,35, M+H, 4,10, Compuesto A27;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0138 g), C33H40N6O2S, 584,79, 585,31, M+H, 3,90, Compuesto A28;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0158 g), C34H41N5O3, 567,73, 568,34, M+H, 4,08, Compuesto A29;
- (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-piperidina-1-carbonil)-2,5-dimetil-furan-3-sulfónico (0,0218 g), C39H46N6O5S2, 742,96, 743,32, M+H, 4,7, Compuesto A30;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0204 g), C35H42N6O4, 610,76, 611,34, M+H, 4,32, Compuesto A31;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0018 g), C36H39N7O2S, 633,82, 634,31, M+H, 3,88, Compuesto A32;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0246 g), C40H45N7O5, 703,84, 704,36, M+H, 4,47, Compuesto A33;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0149 g), C36H39N7O2S, 633,82, 634,31, M+H, 3,68, Compuesto A34;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H42C1N5O2S, 667,27, 668,39, M+H, 3,90, Compuesto A35;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0203 g), C38H43N5O4, 633,79, 634,34, M+H, 4,28, Compuesto A36;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0091 g), C37H38F3N7O2, 669,75, 670,30, M+H, 3,92, Compuesto A37;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,018 g), C37H38F3N7O2, 669,75, 670,32, M+H, 3,82, Compuesto 38;
- 1-{3-[1-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0106 g), C33H39N7O2, 565,72, 566,33, M+H, 2,18, Compuesto A39;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0234 g), C35H40ClN5O4S, 661,25, 662,22, M+H, 3,68, Compuesto A40;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-6-metoxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0193 g), C34H39ClN6O3, 615,18, 615,28, M+H, 4,45, Compuesto A41;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0155 g), C33H37ClN6O2, 584,27, 585,27, M+H, 3,78, Compuesto A42;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0118 g), C35H40FN5O2, 581,74, 582,32, M+H, 4,30, Compuesto A43;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-furan-2-il-2-oxo-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37N5O4, 567,69, 568,30, M+H, 3,68, Compuesto A44;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0139 g), C32H37N5O3, 539,68, 540,30, M+H, 3,73, Compuesto A45;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-hept-2-inoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea (0,0105 g), C34H43N5O2, 553,75, 554,35, M+H, 4,68, Compuesto A46;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-hidroxi-6-metil-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0041 g), C34H40N6O3, 580,73, 581,33, M+H, 2,87, Compuesto A47;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H40N6O3, 616,77, 617,34, M+H, 3,15, Compuesto A48;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-indan-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0219 g), C38H45N5O2, 603,81, 604,37, M+H, 4,77, Compuesto A49;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0132 g), C36H43N5O3, 593,77, 594,35, M+H, 4,08, Compuesto A50;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0186 g), C37H41N7O2, 615,78, 616,36, M+H, 3,37, Compuesto A51;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0144 g), C33H39N5O3, 553,71, 554,31, M+H, 4,05, Compuesto A52;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0095 g), C38H44N6O2, 616,81, 617,37, M+H, 4,15, Compuesto A53;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0229 g) (0,0141 g), C38H48N6O5S, 700,90, 701,36, M+H, 4,43, Compuesto A54;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0141 g), C33H37F3N6O3, 622,69, 623,30, M+H, 4,20, Compuesto A55;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0184 g), C39H43N5O3, 629,81, 630,35, M+H, 4,93, Compuesto A56;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0136 g), C37H41N7O2, 615,78, 616,35, M+H, 3,15, Compuesto A57;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0089 g), C36H41N7O2, 603,77, 604,36, M+H, 2,65, Compuesto A58;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0127g), C34H40N6O2, 564,73, 565,34, M+H, 2,78, Compuesto A59;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C39H43N5O2, 613,81, 614,36, M+H, 4,42, Compuesto A60;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H39F3N6O3, 684,76, 685,31, M+H, 4,67, Compuesto A61;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H45N5O3, 619,81, 620,37, M+H, 4,18, Compuesto A62;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H43N5O2, 577,77, 578,36, M+H, 4,25, Compuesto A63;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0127 g), C32H37N7O2, 551,69, 552,32, M+H, 3,52, Compuesto A64;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinoxalina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N7O2, 601,75, 602,33, M+H, 4,22, Compuesto A65;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tetrahydro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0159g), C32H41N5O3, 543,71, 544,34, M+H, 3,62, Compuesto A66;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C40H45N7O4S, 719,91, 720,35, M+H, 4,67, Compuesto A67;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H39F2N5O2, 599,73, 600,32, M+H, 4,30, Compuesto A68;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0172 g), C37H45N5O4, 623,80, 624,36, M+H, 3,90, Compuesto A69;
- 65 1-{3-[1-(2-Benzol[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0122 g), C36H41N5O4, 607,76, 608,33, M+H, 4,08, Compuesto A70;

ES 2 277 271 T3

- 1-{3-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C36H37F6N5O2, 685,72, 686,32, M+H, 3,30, Compuesto A71;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H39F2N5O2, 599,73, 600,32, M+H, 4,20, Compuesto A72;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0148 g), C36H43N5O4, 609,77, 610,35, M+H, 4,23, Compuesto A73;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,80, 624,37, M+H, 4,20, Compuesto A74;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C33H41N7O2, 567,74, 568,36, M+H, 3,08, Compuesto A75;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H40N6O3, 568,72, 569,33, M+H, 3,78, Compuesto A76;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3,5-dimetil-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O2, 591,80, 592,37, M+H, 4,72, Compuesto A77;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H39F4NSO3, 665,73, 666,32, M+H, 4,45, Compuesto A78;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0179 g), C37H42N6O2, 602,78, 603,35, M+H, 4,07, Compuesto A79;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-{1-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilolil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H39F2N5O4, 655,75, 656,31, M+H, 4,85, Compuesto A80;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-furan-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0193 g), C34H41N5O3, 567,73, 568,34, M+H, 4,22, Compuesto A81;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0173 g), C37H45N5O3, 607,80, 608,37, M+H, 4,55, Compuesto A82;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-tiofen-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0199 g), C34H41N5O2S, 583,80, 584,32, M+H, 4,42, Compuesto A83;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butilil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H42FN5O3, 623,77, 624,34, M+H, 4,33, Compuesto A84;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H42FN5O2, 595,76, 596,35, M+H, 4,5, Compuesto A85;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-p-tolil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H45N5O2, 591,80, 592,37, M+H, 4,73, Compuesto A86;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metanosulfonil-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H43N5O4S2, 685,28, 686,27, M+H, 3,95, Compuesto A87;
- 50 N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida (0,0057g), C36H42N6O3, 606,33, 607,33, M+H, 3,30, Compuesto A88;
- 55 1-{3-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C32H38N8O2, 566,31, 567,34, M+H, 3,25, Compuesto A89;
- 1-{3-[1-(3-Butoxi-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C39H49N5O4, 651,38, 652,36, M+H, 4,43, Compuesto A90;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H40FN5O2, 581,32, 582,34, M+H, 4,08, Compuesto A91;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0183 g), C32H37N5O3, 539,29, 540,26, M+H, 3,70, Compuesto A92;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-1H-indol-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H44N6O2, 616,35, 617,35, M+H, 4,03, Compuesto A93;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H43N5O3, 593,34, 594,31, M+H, 4,07, Compuesto A94;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,183 g), C33H39N5O3, 553,31, 590,34, M+H, 3,45, Compuesto A95;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H38N6O3, 554,30, 555,32, M+H, 3,73, Compuesto A96;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H43N5O3, 593,34, 594,35, M+H, 4,43, Compuesto A97;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-piridin-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H42N6O2, 578,34, 579,36, M+H, 2,35, Compuesto A98;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0141 g), C32H37N5O2S 555,27, 556,25, M+H, 3,92, Compuesto A99;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C40H45N7O5, 703,35, 704,33, M+H, 4,32, Compuesto A100;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3a,4,5,7a-tetrahidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H41N5O3, 591,76, 592,30, M+H, 4,20, Compuesto A101;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0158 g), C36H41N5O2S, 607,30, 608,28, M+H, 4,38, Compuesto A102;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4,5-dimetil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O3, 567,32, 568,34, M+H, 4,26, Compuesto A103;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H39F4N5O3, 665,30, 666,27, M+H, 4,26, Compuesto A104;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N7O2S, 633,29, 634,31, M+H, 4,00, Compuesto A105;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0166 g), C37H40N6O3, 616,32, 617,29, M+H, 3,85, Compuesto A106;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-(4-tiofen-2-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H41N5O2S, 631,30, 632,32, M+H, 4,78, Compuesto A107;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H40ClN5O2S, 665,26, 666,27, M+H, 3,50, Compuesto A108;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H47N5O3, 621,37, 622,38, M+H, 4,35, Compuesto A109;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H43N5O3S, 661,31, 662,33, M+H, 4,80, Compuesto A110;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0165 g), C35H39F2N5O3, 615,30, 616,32, M+H, 4,25, Compuesto A111;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-etilamino-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H44N6O2, 592,35, 593,38, M+H, 3,85, Compuesto A112;
- 1-{3-[1-(4-terc-Butoximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C39H49N5O3, 635,38, 636,39, M+H, 4,53, Compuesto A113;
- 1-{3-[1-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,014 g), C35H39F3N6O3, 648,30, 649,28, M+H, 3,95, Compuesto A114;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-oxo-5-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H45N5O3, 619,35, 620,36, M+H, 4,10, Compuesto A115;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H42ClN5O2, 611,0, 612,31, M+H, 4,77, Compuesto A116;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H40FN5O2, 581,32, 582,33, M+H, 4,27,, Compuesto A117;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0098 g), C35H41N5O3, 579,32, 580,32, M+H, 3,25, Compuesto A118;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-isobutil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H47N5O2, 605,37, 606,42, M+H, 3,47, Compuesto A119;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0094 g), C36H43N5O3, 593,34, 594,35, M+H, 4,20, Compuesto A120;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0243 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,34, M+H, 3,92, Compuesto A121;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0151 g), C36H43N5O3, 593,34, 594,35, M+H, 4,17, Compuesto A122;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0163 g), C33H39N5O3S, 585,28, 586,28, M+H, 3,88, Compuesto A123;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-fenil-butirilpiperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C37H45N5O2, 591,36, 592,36, M+H, 4,43, Compuesto A124;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H37N7O2, 539,30, 540,32, M+H, 2,92, Compuesto A125;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0186 g), C34H37F3N6O2, 618,29, 619,31, M+H, 3,95, Compuesto A126;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-{4-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C41H48N8O2, 684,39, 685,42, M+H, 4,10, Compuesto A127;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5,6-dicloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H36Cl2N6O2, 618,23, 619,24, M+H, 4,40, Compuesto A128;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37ClN6O3, 600,26, 601,28, M+H, 3,00, Compuesto A129;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H40ClN5O2S, 653,26, 654,27, M+H, 4,63, Compuesto A130;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0108g), C32H36ClN5O2S, 589,23, 590,24, M+H, 4,62, Compuesto A131;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0214 g), C37H42F3N5O4, 677,32, 678,29, M+H, 4,18, Compuesto A132;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O4, 619,32, 620,32, M+H, 4,55, Compuesto A133;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H43N7O2, 629,35, 630,36, M+H, 4,15, Compuesto A134;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O3, 621,29, 622,27, M+H, 3,12, Compuesto A135;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H42N8O2, 630,34, 631,33, M+H, 3,37, Compuesto A136;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0153g), C33H39N5O2S, 569,28, 570,28, M+H, 3,08, Compuesto A137;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H42N6O3, 630,33, 631,33, M+H, 3,02, Compuesto A138;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H38N6O3, 554,30, 555,30, M+H, 2,72, Compuesto A139;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0192 g), C33H39N7O2, 565,32, 566,31, M+H, 2,65, Compuesto A140;
- 1-{3-[1-(Biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C35H43N5O2, 565,34, 566,35, M+H, 3,30, Compuesto A141;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H39F3N6O3, 648,30, 649,24, M+H, 3,10, Compuesto A142;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H37F3N6O2, 618,29, 619,26, M+H, 2,93, Compuesto A143;
- 1-{3-[1-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0089 g), C33H39N7O2, 565,32, 566,33, M+H, 1,97, Compuesto A144;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37ClN6O2, 584,27, 585,23, M+H, 2,85, Compuesto A145;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0161 g), C34H40N6O2, 564,32, 565,29, M+H, 2,72, Compuesto A146;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O4, 619,32, 620,29, M+H, 3,18, Compuesto A147;
- éster 4-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético (0,0197 g), C37H43N5O4, 621,33, 622,31, M+H, 2,85, Compuesto A148;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0085 g), C37H45N5O2, 591,36, 592,35, M+H, 3,42, Compuesto A149;
- 1-{3-[1-(Benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0047 g), C35H38N6O2S, 606,28, 607,28, M+H, 2,83, Compuesto A150;
- 1-{3-[1-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C34H38N8O2, 590,31, 591,33, M+H, 2,40, Compuesto A151;
- 1-{3-[1-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C36H39N5O2S, 605,28, 606,28, M+H, 3,25, Compuesto A152;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H41NSO3, 591,32, 592,31, M+H, 2,95, Compuesto A153;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0205 g), C36H41N5O4, 607,32, 608,31, M+H, 2,67, Compuesto A154;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-butiril-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C31H41N5O2, 515,33, 516,30, M+H, 2,92, Compuesto A155;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C32H41NSO2, 527,33, 528,31, M+H, 2,98, Compuesto A156;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C34H45N5O2, 555,36, 556,37, M+H, 3,27, Compuesto A157;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-ciclohexil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H47N5O2, 569,37, 570,37, M+H, 3,35, Compuesto A158;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C33H43N5O2, 541,34, 542,32, M+H, 3,15, Compuesto A159;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-ciclopentil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H45N5O2, 555,36, 556,35, M+H, 3,23, Compuesto A160;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0083 g), C32H40N6O3, 556,32, 557,36, M+H, 2,18, Compuesto A161;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-heptanoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C34H47N5O2, 557,37, 558,35, M+H, 3,38, Compuesto A162;

ES 2 277 271 T3

N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida (0,0165 g), C₃₆H₄₂N₆O₃, 606,33, 607,31, M+H, 2,72, Compuesto A163;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₃₂H₃₉N₇O₄, 585,31, 586,27, M+H, 2,35, Compuesto A164;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₆H₄₃N₅O₂, 577,34, 578,33, M+H, 3,40, Compuesto A165;

1-{3-[1-(Benzo [d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C₃₇H₃₉N₇O₂S, 645,83, 646,26, M+H, 3,55, Compuesto A166;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-indazol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0118 g), C₃₅H₃₉N₇O₂, 589,32, 590,27, M+H, 3,03, Compuesto A167;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0121 g), C₃₇H₄₂N₆O₂, 602,34, 603,30, M+H, 3,10, Compuesto A168;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0111 g), C₃₃H₃₈N₆O₂, 550,30, 551,27, M+H, 2,63, Compuesto A170;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0081 g), C₃₂H₃₉N₇O₄, 585,31, 586,26, M+H, 2,28, Compuesto A171;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea (0,0122 g), C₃₂H₄₀N₆O₃, 556,32, 557,27, M+H, 4,70, Compuesto A161A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0181 g), C₃₀H₃₉N₅O₃, 517,30, 518,25, M+H, 2,72, Compuesto A173;

éster metílico del ácido 4-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico (0,0142 g), C₃₂H₄₁N₅O₄, 559,31, 560,25, M+H, 2,88, Compuesto A174;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₁H₄₂N₆O₂, 530,34, 531,31, M+H, 1,97, Compuesto A175;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₄₀H₄₆N₈O₂, 670,37, 671,34, M+H, 3,43, Compuesto A176;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-{3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C₄₁H₄₈N₈O₂, 684,39, 685,35, M+H, 3,35, Compuesto A177;

N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, C₃₂H₄₂N₆O₃, 558,33, 559,27, M+H, 2,53, Compuesto A178;

N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida (0,0158 g), C₃₁H₄₀N₆O₃, 544,32, 545,26, M+H, 2,40, Compuesto A179;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₅H₄₂N₆O₂, 578,34, 579,29, M+H, 3,35, Compuesto A180;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,017 g), C₃₃H₃₈N₆O₂, 550,30, 551,25, M+H, 2,73, Compuesto A181;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-o-tolil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0199 g), C₃₆H₄₃N₅O₂, 577,34, 578,29, M+H, 3,37, Compuesto A182;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₅H₄₁N₅O₃, 579,32, 580,25, M+H, 3,25, Compuesto A183;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,023 g), C₃₇H₄₀N₆O₂, 600,32, 601,28, M+H, 3,23, Compuesto A184;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₇H₄₀N₆O₂, 600,32, 601,28, M+H, 3,17, Compuesto A185;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0223 g), C₃₇H₄₀N₆O₂, 600,32, 601,29, M+H, 3,00, Compuesto A186;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H40N6O2, 600,32, 601,28, M+H, 2,88, Compuesto A187;
- 1-{3-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H41N5O2S, 619,30, 620,24, M+H, 3,17, Compuesto A188;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea (0,0065 g), C33H39N5O2S, 569,28, 570,22, M+H, 3,23, Compuesto A189;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0194 g), C33H39N5O2S, 569,28, 570,22, M+H, 3,23, Compuesto A190;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,35, 624,35, M+H, 3,28, Compuesto A191;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (13 mg), C32H39N5O4, 557,30, 558,34, M+H, 3,67, Compuesto A192;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0197 g), C36H43N5O3, 593,34, 594,34, M+H, 3,18, Compuesto A193;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0129 g), C36H43N5O3, 593,34, 594,34, M+H, 3,18, Compuesto A194;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0184 g), C38H45N5O2, 603,36, 604,36, M+H, 3,62, Compuesto A195;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,021 g), C30H35N7O2S, 557,26, 558,26, M+H, 2,93, Compuesto A196;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0071 g), C36H39N7O2, 601,32, 602,35, M+H, 2,92, Compuesto A197;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N7O2, 601,32, 602,34, M+H, 2,70, Compuesto A198;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-tioureido-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N7O2S, 623,30, 624,35, M+H, 2,63, Compuesto A199;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H45N5O3, 619,35, 620,38, M+H, 3,38, Compuesto A200;
- 1-(4-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H45Br1N8O2, 712,28, 713,35, M+H, 3,97, Compuesto A201;
- 1-(4-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H45Br1N8O2, 712,28, 713,35, M+H, 3,83, Compuesto A202;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(isoquinolina-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H40N6O2, 600,32, 601,37, M+H, 3,24, Compuesto A203;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C35H47N5O2, 569,37, 570,41, M+H, 3,83, Compuesto A204;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H44N6O2, 616,35, 617,37, M+H, 3,85, Compuesto A205;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0123 g), C32H41N5O2, 527,33, 528,34, M+H, 3,15, Compuesto A206;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-naftalen-1-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C39H43N5O2, 613,34, 614,35, M+H, 3,65, Compuesto A207;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(1-fenil-ciclopentanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C39H47N5O2, 617,37, 618,37, M+H, 3,97, Compuesto A208;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-piperidin-1-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H48N6O2, 584,38, 585,41, M+H, 2,27, Compuesto A209;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H37F2N5O4, 629,28, 630,26, M+H, 3,60, Compuesto A210;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,2-dimetil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H47N5O2, 557,37, 558,40, M+H, 6,49, Compuesto A211;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0187 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,33, M+H, 3,12, Compuesto A212;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0188 g), C37H45N5O4, 623,35, 624,33, M+H, 3,23, Compuesto A213;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O3, 607,35, 608,33, M+H, 3,58, Compuesto A214;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0059 g), C37H45N5O5, 639,34, 640,35, M+H, 3,15, Compuesto A215;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (11 mg), C37H45N5O2, 591,36, 592,37, M+H, 3,6, Compuesto A216;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,013 g), C35H39F2N5O2, 599,31, 600,31, M+H, 3,32, Compuesto A217;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,121 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,33, M+H, 3,17, Compuesto A218;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea (0,0167 g), C33H40N6O2S, 584,29, 585,31, M+H, 3,08, Compuesto A219;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0224 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,34, M+H, 3,17, Compuesto A220;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,35, 624,38, M+H, 3,28, Compuesto A221;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0157 g), C34H41N5O3, 567,32, 568,33, M+H, 3,33, Compuesto A222;
- 40 (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-2,5-dimetil-furan-3-sulfónico, C39H46N6O5S2, 742,30, 743,33, M+H, 3,52, Compuesto A223;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0166 g), C35H42N6O4, 610,33, 611,35, M+H, 3,30, Compuesto A224;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0186 g), C36H39N7O2S, 633,29, 634,33, M+H, 3,18, Compuesto A225;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C40H45N7O5, 703,35, 704,38, M+H, 3,38, Compuesto A226;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0291 g), C36H39N7O2S, 633,29, 634,33, M+H, 2,95, Compuesto A227;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H43N5O4, 633,33, 634,36, M+H, 3,35, Compuesto A228;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H38F3N7O2, 669,30, 670,36, M+H, 3,18, Compuesto A229;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H38F3N7O2, 669,30, 670,34, M+H, 2,97, Compuesto A230;
- 1-{4-[1-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0138 g), C33H39N7O2, 565,32, 566,37, M+H, 2,10, Compuesto A231;
- 65 1-{4-[1-(Benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,017 g), C36H39N5O3, 589,31, 590,32, M+H, 3,50, Compuesto A232;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0178 g), C₃₅H₄₀ClN₅O₄S, 661,25, 662,28, M+H, 3,05, Compuesto A233;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-6-metoxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₄H₃₉ClN₆O₃, 614,28, 615,29, M+H, 3,40, Compuesto A234;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0194 g), C₃₃H₃₇ClN₆O₃, 584,27, 585,28, M+H, 2,95, Compuesto A235;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0128 g), C₃₅H₄₀FN₅O₂, 581,32, 582,32, M+H, 3,30, Compuesto A236;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0047 g), C₃₂H₃₇N₅O₃, 539,29, 540,30, M+H, 3,13, Compuesto A237;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-hept-2-inoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea (0,0202 g), C₃₄H₄₃N₅O₂, 553,34, 554,35, M+H, 3,55, Compuesto A238;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-hidroxi-6-metil-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₄H₄₀N₆O₃, 580,32, 581,32, M+H, 2,42, Compuesto A239;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0097 g), C₃₇H₄₀N₆O₃, 616,32, 617,33, M+H, 2,78, Compuesto A240;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-indan-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₈H₄₅N₅O₂, 603,36, 604,34, M+H, 3,62, Compuesto A241;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-pacetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₃₆H₄₃N₅O₃, 593,34, 594,32, M+H, 3,32, Compuesto A242;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[2,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0169 g), C₃₇H₄₁N₇O₂, 615,33, 616,34, M+H, 2,82, Compuesto A243;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0136 g), C₃₃H₃₉N₅O₃, 553,31, 554,28, M+H, 3,15, Compuesto A244;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₃₈H₄₄N₆O₂, 616,35, 617,35, M+H, 3,22, Compuesto A245;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₃₈H₄₈N₆O₅S, 700,34, 701,32, M+H, 3,38, Compuesto A246;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₃H₃₇F₃N₆O₃, 622,29, 623,26, M+H, 3,23, Compuesto A247;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₉H₄₃N₅O₃, 629,34, 630,31, M+H, 3,82, Compuesto A248;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0237 g), C₃₇H₄₁N₇O₂, 615,33, 616,34, M+H, 2,70, Compuesto A249;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₆H₄₁N₇O₂, 603,33, 604,35, M+H, 2,25, Compuesto A250;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0061 g), C₃₄H₄₀N₆O₂, 564,32, 565,34, M+H, 2,48, Compuesto A251;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₉H₄₃N₅O₂, 613,34, 614,33, M+H, 3,55, Compuesto A252;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₈H₃₉F₃N₆O₃, 684,30, 685,30, M+H, 3,87, Compuesto A253;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0115 g), C₃₈H₄₅N₅O₃, 619,35, 620,35, M+H, 3,23, Compuesto A254;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₆H₄₃N₅O₂, 577,34, 578,34, M+H, 3,63, Compuesto A255;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0172 g), C32H37N7O2, 551,30, 552,28, M+H, 2,77, Compuesto A256;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinoxalina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0237 g), C36H39N7O2, 601,32, 602,28, M+H, 3,27, Compuesto A257;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0167 g), C32H41N5O3, 543,32, 544,30, M+H, 2,95, Compuesto A258;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C40H45N7O4S, 719,33, 720,29, M+H, 3,53, Compuesto A259;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H39F2N5O2, 599,31, 600,27, M+H, 3,33, Compuesto A260;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0171 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,29, M+H, 3,12, Compuesto A261;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0226 g), C37H45N5O4, 623,35, 624,32, M+H, 3,17, Compuesto A262;

1-{4-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0213 g), C36H41N5O4, 607,32, 608,29, M+H, 3,15, Compuesto A263;

25 1-{4-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C36H37F6N5O2, 685,29, 686,25, M+H, 3,82, Compuesto A264;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H39F2N5O2, 599,31, 600,03, M+H, 3,35, Compuesto A265;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,018 g), C36H43N5O4, 609,33, 610,29, M+H, 3,38, Compuesto A266;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,35, 624,30, M+H, 3,23, Compuesto A267;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H41N7O2, 567,33, 568,37, M+H, 2,97, Compuesto A268;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H40N6O3, 568,32, 569,29, M+H, 2,97, Compuesto A269;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3,5-dimetil-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O2, 591,36, 592,32, M+H, 3,58, Compuesto A270;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H39F4N5O3, 665,30, 666,26, M+H, 3,42, Compuesto A271;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0199 g), C37H42N6O2, 602,34, 603,29, M+H, 3,15, Compuesto A272;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilolil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H39F2N5O4, 655,30, 656,26, M+H, 3,67, Compuesto A273;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-furan-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0196 g), C34H41N5O3, 567,32, 568,29, M+H, 3,23, Compuesto A274;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O3, 607,35, 608,33, M+H, 3,48, Compuesto A275;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-tiofen-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O2S, 583,2980976, 584,25, M+H, 3,72, Compuesto A276;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiril]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H42FN5O3, 623,3271688, 624,28, M+H, 3,67, Compuesto A277;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H42FN5O2, 595,3322541, 596,28, M+H, 3,77, Compuesto A278;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-p-tolil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H45N5O2, 591,357326, 592,33, M+H, 3,83, Compuesto A279;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metanosulfonyl-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H43N5O4S2, 685,2756488, 68622, M+H, 3,58, Compuesto A280;
- N-[3-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, C36H42N6O3, 606,3318395, 607,30, M+H, 3,20, Compuesto A281;
- 1-{4-[1-(3-Amino-4-hidroxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C34H40N6O3, 580,3161894, 581,33, M+H, 2,27, Compuesto A282;
- 1-{4-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0133 g), C32H38N8O2, 566,3117728, 567,27, M+H, 3,23, Compuesto A283;
- 1-{4-[1-(3-Butoxi-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C39H49N5O4, 651,3784554, 652,31, M+H, 3,82, Compuesto A284;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H40FN5O2, 581,3166041, 582,28, M+H, 3,63, Compuesto A285;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,019 g), C32H37N5O3, 539,2896403, 540,25, M+H, 3,43, Compuesto A286;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-1H-indol-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H44N6O2, 616,352575, 617,33, M+H, 3,63, Compuesto A287;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0224 g), C36H43N5O3, 593,3365906, 594,32, M+H, 3,55, Compuesto A288;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0117 g), C33H39N5O3, 553,3052904, 554,26, M+H, 3,63, Compuesto A289;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0207 g), C37H41N5O3, 603,3209405, 604,30, M+H, 3,87, Compuesto A290;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H38N6O3, 554,3005394, 555,28, M+H, 3,30, Compuesto A291;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,017 g), C36H43N5O3, 593,3365906, 594,31, M+H, 3,67, Compuesto A292;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-piridin-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H42N6O2, 578,3369249, 579,36, M+H, 2,75, Compuesto A293;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0139 g), C32H37N5O2S, 555,2667975, 556,23, M+H, 3,50, Compuesto A294;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C40H45N7O5, 703,3482179, 704,30, M+H, 3,72, Compuesto A295;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3a,4,5,7a-tetrahidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0126 g), C36H41N5O3, 591,76, 592,26, M+H, 3,70, Compuesto A296;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H41N5O2S, 607,2980976, 608,24, M+H, 3,77, Compuesto A297;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[J-(4,5-dimetil-Wran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C34H41N5O3, 567,3209405, 568,25, M+H, 3,78, Compuesto A298;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H39F4N5O3, 665,2989034, 666,21, M+H, 3,75, Compuesto A299;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N7O2S, 633,2885956, 634,25, M+H, 3,62, Compuesto A300;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0226 g), C37H40N6O3, 616,3161894, 617,28, M+H, 3,65, Compuesto A301;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-tiofen-2-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H41N5O2S, 631,2980976, 632,26, M+H, 4,02, Compuesto A302;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H40C1N5O2S, 665,2591253, 666,22, M+H, 4,05, Compuesto A303;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H47N5O3, 621,3678907, 622,31, M+H, 3,82, Compuesto A304;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H43N5O3S, 661,3086624, 662,28, M+H, 3,87, Compuesto A305;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H39F2N5O3, 615,3020969, 616,24, M+H, 3,62, Compuesto A306;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-etilamino-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H44N6O2, 592,352575, 593,35, M+H, 3,17, Compuesto A307;
- 20 1-{4-[1-(4-terc-Butoximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C39H49N5O3, 635,3835408, 636,35, M+H, 4,05, Compuesto A308;
- 1-{4-[1-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0196 g), C35H39F3N6O3, 648,3035742, 649,24, M+H, 3,57, Compuesto A309;
- 25 1-{4-[1-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C35H41ClN6O3, 628,2928672, 629,28, M+H, 3,47, Compuesto A310;
- 1-(4-{1-[2-(4-Amino-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C35H42N6O2, 578,3369249, 579,33, M+H, 2,25, Compuesto A311;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-oxo-5-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H45N5O3, 619,3522406, 620,33, M+H, 3,62, Compuesto A312;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H42C1N5O2, 611,3027036, 612,29, M+H, 3,83, Compuesto A313;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0194 g), C35H40FN5O2, 581,3166041, 582,28, M+H, 3,60, Compuesto A314;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0076 g), C35H41N5O3, 579,3209405, 580,29, M+H, 3,15, Compuesto A315;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-(4-isobutil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, C38H47N5O2, 605,3729761, 606,35, M+H, 4,05, Compuesto A316;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H43N5O3, 593,3365906, 594,30, M+H, 3,60, Compuesto A317;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H43N5O4, 609,3315052, 610,29, M+H, 3,53, Compuesto A318;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0118 g), C36H43N5O3, 593,3365906, 594,30, M+H, 3,57, Compuesto A319;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H39N5O3S, 585,2773622, 586,24, M+H, 3,50, Compuesto A320;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-fenil-butiril)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H45N5O2, 591,357326, 592,31, M+H, 3,83, Compuesto A321;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H37F3N6O2, 618,2930094, 619,27, M+H, 3,62, Compuesto A322;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-{4-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C41H48N8O2, 684,3900231, 685,38, M+H, 3,70, Compuesto A323;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5,6-dicloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H36Cl2N6O2, 618,2276801, 619,19, M+H, 3,70, Compuesto A324;

ES 2 277 271 T3

- 1-{4-[1-(3H-Benzimidazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C35H39N7O2, 589,3165238, 590,31, M+H, 2,12, Compuesto A325;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0096 g), C33H37ClN6O3, 600,2615671, 601,24, M+H, 3,07, Compuesto A326;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0151 g), C37H40ClN5O2S, 653,2591253, 654,25, M+H, 3,88, Compuesto A327;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H36ClN5O2S, 589,2278252, 590,19, M+H, 3,87, Compuesto A328;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H42F3N5O4, 677,3188899, 678,26, M+H, 3,67, Compuesto A329;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O4, 619,3158551, 620,28, M+H, 3,77, Compuesto A330;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0113 g), C38H43N7O2, 629,3478239, 630,32, M+H, 3,67, Compuesto A331;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O3, 621,2926751, 622,24, M+H, 3,72, Compuesto A322A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H42N8O2, 630,3430729, 631,32, M+H, 4,13, Compuesto A323A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H39N5O2S, 569,2824476, 570,25, M+H, 3,85, Compuesto A324A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C38H42N6O3, 630,3318395, 631,31, M+H, 3,73, Compuesto A325A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H38N6O3, 554,3005394, 555,27, M+H, 3,35, Compuesto A326A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0151 g), C33H39N7O2, 565,3165238, 566,29, M+H, 3,45, Compuesto A327A;
- 1-{4-[1-(Biciclo[2,2,1]hept-5-eno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C35H43N5O2, 565,3416759, 566,33, M+H, 4,00, Compuesto A328A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C35H39F3N6O3, 648,3035742, 649,26, M+H, 3,68, Compuesto A329A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H37F3N6O2, 618,2930094, 619,25, M+H, 3,53, Compuesto A330A;
- 1-{4-[1-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0086 g), C33H39N7O2, 565,3165238, 566,32, M+H, 2,72, Compuesto A331A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0208 g), C33H37ClN6O2, 584,2666524, 585,23, M+H, 3,47, Compuesto A332;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0009 g), C33H38N6O3, 566,3005394, 567,29, M+H, 2,90, Compuesto A333;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0184 g), C34H40N6O2, 564,3212748, 565,30, M+H, 3,35, Compuesto A334;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O4, 619,3158551, 620,30, M+H, 3,72, Compuesto A335;
- éster 4-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético (0,0227 g), C37H43N5O4, 621,3315052, 622,30, M+H, 3,60, Compuesto A336;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H45N5O2, 591,357326, 592,35, M+H, 3,92, Compuesto A337;

ES 2 277 271 T3

- 1-{4-[1-(Benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (0,0229 g), C35H38N6O2S, 606,2776965, 607,26, M+H, 3,48, Compuesto A338;
- 1-{4-[1-(3H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, 5 C34H38N8O2, 590,3117728, 591,31, M+H, 3,08, Compuesto A339;
- 1-{4-[1-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C36H39N5O2S, 605,2824476, 606,27, M+H, 4,00, Compuesto A340;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H41N5O3, 591,3209405, 592,31, M+H, 3,70, Compuesto A341;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0207 g), C36H41N5O4, 607,3158551, 608,31, M+H, 3,47, Compuesto A342;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-butiril-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea (0,0138 g), C31H41N5O2, 515,3260258, 516,32, M+H, 3,70, Compuesto A343;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, 20 C32H41N5O2, 527,3260258, 528,31, M+H, 3,75, Compuesto A344;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-cicloheptanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C35H47N5O2, 569,3729761, 570,36, M+H, 4,10, Compuesto A345;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C34H45N5O2, 555,357326, 556,35, M+H, 3,97, Compuesto A346;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-ciclohexil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H47N5O2, 569,3729761, 570,34, M+H, 3,68, Compuesto A347;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C33H43N5O2, 541,3416759, 542,30, M+H, 3,42, Compuesto A348;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-ciclopentil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0165 g), 35 C34H45N5O2, 555,357326, 556,33, M+H, 3,53, Compuesto A349;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0119 g), C32H40N6O3, 556,3161894, 557,29, M+H, 2,35, Compuesto A350;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-heptanoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C34H47N5O2, 557,3729761, 558,32, M+H, 3,75, Compuesto A351;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida (0,0165 g), C36H42N6O3, 606,3318395, 607,30, M+H, 2,90, Compuesto A352;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,008 g), C32H39N7O4, 585,3063531, 586,27, M+H, 2,32, Compuesto A353;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0233 g), 50 C36H43N5O2, 577,3416759, 578,32, M+H, 3,62, Compuesto A354;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(3H-imidazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C31H37N7O2, 539,3008737, 540,29, M+H, 2,03, Compuesto A355;
- 55 1-(4-[1-(Benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H39N7O2S, 645,83, 646,26, M+H, 3,55, Compuesto A356;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2H-indazol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C35H39N7O2, 589,3165238, 590,27, M+H, 3,00, Compuesto A357;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0116 g), C37H42N6O2, 602,3369249, 603,30, M+H, 3,26, Compuesto A358;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, 65 C36H40N6O2, 588,3212748, 589,31, M+H, 3,10, Compuesto A359;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H40N6O3, 616,3161894, 617,30, M+H, 3,05, Compuesto A360;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0131 g), C₃₆H₄₀N₆O₂, 588,3212748, 589,29, M+H, 3,07, Compuesto A361;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0084 g), C₃₆H₄₀N₆O₂, 588,3212748, 589,30, M+H, 3,25, Compuesto A362;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0199 g), C₃₃H₃₈N₆O₂, 550,3056247, 551,28, M+H, 2,65, Compuesto A364;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₂H₃₉N₇O₄, 585,3063531, 586,29, M+H, 2,27, Compuesto A365;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0226 g), C₃₂H₄₀N₆O₃, 556,3161894, 557,27, M+H, 2,37, Compuesto A366;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0177 g), C₃₀H₃₉N₅O₃, 517,3052904, 518,25, M+H, 2,73, Compuesto A367;
- éster metílico del ácido 4-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico, C₃₂H₄₁N₅O₄, 559,3158551, 560,29, M+H, 3,08, Compuesto A368;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₁H₄₂N₆O₂, 530,3369249, 531,33, M+H, 2,05, Compuesto A369;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₄₀H₄₆N₈O₂, 670,374373, 671,36, M+H, 3,58, Compuesto A370;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,0163g), C₄₀H₄₆N₈O₂, 670,374373, 671,34, M+H, 3,42, Compuesto A371;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C₄₀H₄₆N₈O₂, 670,374373, 671,34, M+H, 3,47, Compuesto A372;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-{3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C₄₁H₄₈N₈O₂, 684,3900231,685,35, M+H, 3,45, Compuesto A373;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida (0,0076 g), C₃₂H₄₂N₆O₃, 558,3318395, 559,29, M+H, 2,52, Compuesto A374;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida (0,0149 g), C₃₁H₄₀N₆O₃, 544,3161894, 545,26, M+H, 2,43, Compuesto A375;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fenilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₅H₄₂N₆O₂, 578,3369249, 579,30, M+H, 3,35, Compuesto A376;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0188 g), C₃₃H₃₈N₆O₂, 550,3056247, 551,27, M+H, 2,82, Compuesto A377;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-o-tolil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₆H₄₃N₅O₂, 577,3416759, 578,29, M+H, 3,50, Compuesto A378;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₅H₄₁NSO₃, 579,3209445, 580,27, M+H, 3,38, Compuesto A379;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0159 g), C₃₃H₃₈N₆O₂, 550,3056247, 551,27, M+H, 2,95, Compuesto A380;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₂H₄₃N₅O₂, 529,3416759,530,29, M+H, 3,40, Compuesto A381;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-pirrol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₂H₃₈N₆O₂, 538,3056247, 539,28, M+H, 2,80, Compuesto A382;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,017g), C₃₇H₄₀N₆O₂, 600,3212748, 601,27, M+H, 3,32, Compuesto A383;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,021g), C₃₇H₄₀N₆O₂, 600,3212748, 601,29, M+H, 3,33, Compuesto A384;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0186 g), C37H40N6O2, 600,3212748, 601,29, M+H, 3,08, Compuesto A385;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0223 g), C37H40N6O2, 600,3212748, 601,29, M+H, 2,98, Compuesto A386;
- 1-{4-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H41N5O2S, 619,2980976, 620,25, M+H, 3,63, Compuesto A387;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0151 g), C33H39N5O2S, 569,2824476, 570,25, M+H, 3,27, Compuesto A388;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0143 g), C33H39N5O2S, 569,2824476, 570,24, M+H, 3,23, Compuesto A389;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H42N6O4, 622,33, 623,28, M+H, 3,08, Compuesto A390;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H42N6O3, 606,33, 607,29, M+H, 3,10, Compuesto A391;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424, 625,23, M+H, 3,4, Compuesto A392;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C37H46N6O5, 654,3530, 655,32, M+H, 3,02, Compuesto A393;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H40N6O4, 608,3111, 609,27, M+H, 3,10, Compuesto A394;
- (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424, 625,28, M+H, 2,98, Compuesto A395;
- (3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424, 625,29, M+H, 3,20, Compuesto A396;
- (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C33H41N7O3, 583,3271, 584,28, M+H, 2,77, Compuesto A397;
- (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H41ClN6O3, 628,29, 629,24, M+H, 3,32, Compuesto A398;
- tiofen-3-ilamida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C32H38N6O2S, 570,28, 571,23, M+H, 3,18, Compuesto A399;
- (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H40F2N6O3, 630,31, 631,26, M+H, 3,27, Compuesto A400;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H45N7O2, 607,3635, 608,34, M+H, 2,15, Compuesto A401;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H39F3N6O3, 648,30, 649,23, M+H, 3,52, Compuesto A402;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (16 mg), C36H42N6O3, 606,33, 607,28, M+H, 3,07, Compuesto A403;
- benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C34H38N8O2S, 622,2838, 623,23, M+H, 3,55, Compuesto A404;
- (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O3, 608,3475, 609,30, M+H, 3,10, Compuesto A405;
- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H43ClN6O4, 658,30, 659,25, M+H, 3,40, Compuesto A406;
- (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C34H39F3N6O3, 636,30, 637,23, M+H, 3,43, Compuesto A407;

ES 2 277 271 T3

- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C38H43N7O3, 645,3427, 646,27, M+H, 3,12, Compuesto A408;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H41FN6O4, 640,32, 641,25, M+H, 3,37, Compuesto A409;
- éster etílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino)-benzoico, C37H44N6O4, 636,3424, 637,29, M+H, 3,37, Compuesto A410;
- éster metílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino)-benzoico, C36H42N6O4, 622,33, 623,28, M+H, 3,22, Compuesto A411;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, (0,0153 g), C38H44N6O4, 648,3424042, 649,27, M+H, 3,20, Compuesto A412;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O4, 648,3424042, 649,27, M+H, 3,18, Compuesto A413;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H42N6O4, 622,3267542, 623,36, M+H, 3,08, Compuesto A414;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O3, 632,3474896, 633,29, M+H, 3,25, Compuesto A415;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, C38H44N6O3, 632,3474896, 633,28, M+H, 3,23, Compuesto A416;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H42N6O3, 606,3318395, 607,26, M+H, 3,15, Compuesto A417;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,29, M+H, 3,58, Compuesto A418;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,27, M+H, 3,48, Compuesto A419;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424042, 625,27, M+H, 3,37, Compuesto A420;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C41H46N6O3, 670,3631397, 371,30, M+H, 3,58, Compuesto A421;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C41H46N6O3, 670,3631397, 671,29, M+H, 3,58, Compuesto A422;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C39H44N6O3, 644,3474896, 645,27, M+H, 3,48, Compuesto A423;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C39H48N6O5, 680,368619, 681,30, M+H, 3,23, Compuesto A424;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C39H48N6O5, 680,368619, 681,29, M+H, 3,23, Compuesto A425;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C37H46N6O5, 654,352969, 655,26, M+H, 3,05, Compuesto A426;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H42N6O4, 634,3267542, 635,25, M+H, 3,23, Compuesto A427;

ES 2 277 271 T3

benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H42N6O4, 634,3267542, 635,26, M+H, 3,22, Compuesto A428;

5 benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (0,013 g), C35H40N6O4, 608,3111041, 609,26, M+H, 3,10, Compuesto A429;

(3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,30, M+H, 3,13, Compuesto A430;

(3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,30, M+H, 3,08, Compuesto A431;

15 (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424042, 625,28, M+H, 2,98, Compuesto A432;

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,31, M+H, 3,30, Compuesto A433;

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O4, 650,3580543, 651,29, M+H, 3,32, Compuesto A434;

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O4, 624,3424042, 625,30, M+H, 3,20, Compuesto A435;

30 (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C35H43N7O3, 609,3427386, 610,29, M+H, 2,90, Compuesto A436;

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C35H43N7O3, 609,3427386, 610,29, M+H, 2,90, Compuesto A437;

(3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C33H41N7O3, 583,3270885, 584,27, M+H, 2,78, Compuesto A438;

40 (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H43ClN6O3, 654,3085173, 655,27, M+H, 3,40, Compuesto A439;

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H43ClN6O3, 654,3085173, 655,26, M+H, 3,38, Compuesto A440;

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H41ClN6O3, 628,2928672, 629,25, M+H, 3,30, Compuesto A441;

50 tiofen-3-ilamida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C34H40N6O2S, 596,2933466, 597,24, M+H, 3,25, Compuesto A442;

55 tiofen-3-ilamida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C34H40N6O2S, 596,2933466, 597,24, M+H, 3,25, Compuesto A443;

60 tiofen-3-ilamida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C32H38N6O2S, 570,2776965, 571,23, M+H, 3,15, Compuesto A444;

(4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H42F2N6O3, 656,328646, 657,27, M+H, 3,38, Compuesto A445;

65 (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H42F2N6O3, 656,328646, 657,27, M+H, 3,33, Compuesto A446;

ES 2 277 271 T3

- (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C35H40F2N6O3, 630,3129959, 631,27, M+H, 3,27, Compuesto A447;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H47N7O2, 633,3791241, 634,36, M+H, 2,33, Compuesto A448;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H47N7O2, 633,3791241, 634,36, M+H, 2,33, Compuesto A449;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (0,0157 g), C36H45N7O2, 607,363474, 608,34, M+H, 2,22, Compuesto A450;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H41F3N6O3, 674,3192242, 675,27, M+H, 3,63, Compuesto A451;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C37H41F3N6O3, 674,3192242, 675,26, M+H, 3,62, Compuesto A452;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O3, 632,3474896, 633,31, M+H, 3,20, Compuesto A453;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O3, 632,3474896, 633,31, M+H, 3,18, Compuesto A454;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H42N6O3, 606,3318395, 607,30, M+H, 3,07, Compuesto A455;
- benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C36H40N8O2S, 648,2994946, 649,26, M+H, 3,68, Compuesto A456;
- benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C36H40N8O2S, 648,2994946, 649,26, M+H, 3,68, Compuesto A457;
- benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C34H38N8O2S, 622,2838446, 623,26, M+H, 3,57, Compuesto A458;
- (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O3, 634,3631397, 635,32, M+H, 3,22, Compuesto A459;
- (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H46N6O3, 634,3631397, 635,32, M+H, 3,28, Compuesto A460;
- (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H44N6O3, 608,3474896, 609,30, M+H, 3,13, Compuesto A461;
- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H45ClN6O4, 684,319082, 685,29, M+H, 3,52, Compuesto A462;
- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H45ClN6O4, 684,319082, 685,29, M+H, 3,53, Compuesto A463;
- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H43ClN6O4, 658,3034319, 659,27, M+H, 3,40, Compuesto A464;
- (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C36H41F3N6O3, 662,3192242, 663,27, M+H, 3,57, Compuesto A465;

ES 2 277 271 T3

- (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, G36H41F3N6O3, 662,3192242, 663,29, M+H, 3,63, Compuesto A466;
- 5 (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C34H39F3N6O3, 636,3035742, 637,24, M+H, 3,45, Compuesto A467;
- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C40H45N7O3, 671,3583886,672,31, 10 M+H, 3,20, Compuesto A468;
- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C40H45N7O3, 671,3583886, 672,32, M+H, 3,20, Compuesto A469;
- 15 (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C38H43N7O3, 645,3427386, 646,29, M+H, 3,08, Compuesto A470;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H43FN6O4, 666,3329824, 20 667,29, M+H, 3,48, Compuesto A471;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido 3-(4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H43FN6O4, 666,3329824, 25 667,30, M+H, 3,50, Compuesto A472;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, C36H41FN6O4, 640,3173324, 641,28, M+H, 3,42, Compuesto A473;
- 30 éster etílico del ácido 3-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, una mezcla de isómeros endo y exo, C39H46N6O4, 662,3580543, 663,32, M+H, 3,48, Compuesto A474;
- éster etílico del ácido 3-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, una mezcla de isómeros endo y exo, C39H46N6O4, 662,3580543, 663,32, M+H, 35 3,52, Compuesto A475;
- éster etílico del ácido 3-[(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino]-benzoico, C37H44N6O4, 636,3424042, 637,31, M+H, 3,38, Compuesto A476;
- 40 éster metílico del ácido 4-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O4, 648,3424042, 649,29, M+H, 3,38, Compuesto A477;
- 45 éster metílico del ácido 4-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, una mezcla de isómeros endo y exo, C38H44N6O4, 648,3424042, 649,31, M+H, 3,38, Compuesto A478;
- éster metílico del ácido 4-[(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino]-benzoico, C36H42N6O4, 622,3267542, 623,30, M+H, 3,22, Compuesto A479;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C33H43N7O3S, 617,3148104, 618,26, M+H, 3,18, Compuesto A480;
- 55 1-{3-[1-(Butano-1-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C31H43N5O3S, 565,3086624, 566,25, M+H, 3,42, Compuesto A481;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(naftaleno-1-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O3S, 635,2930123, 636,23, M+H, 3,73, Compuesto A482;
- 60 1-{3-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butyl-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O3S2, 643,2399319, 644,19, M+H, 3,52, Compuesto A483;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O5S, 643,2828416, 644,22, M+H, 3,42, Compuesto A484;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonyl)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41NSO4S, 627,2879269, 628,23, M+H, 3,45, Compuesto A485;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C12N5O3S, 653,1994176, 654,16, M+H, 3,80, Compuesto A486;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37F2N5O3S, 621,2585186, 622,19, M+H, 3,53, Compuesto A487;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37CLN5O3S, 653,1994176, 654,16, M+H, 3,80, Compuesto A488;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H43N5O5S, 645,2984916, 646,24, M+H, 3,40, Compuesto A489;
- éster metílico del ácido 3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico, C33H39N5O5S2, 649,2392633, 650,18, M+H, 3,35, Compuesto A490;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C1FN5O3S, 637,2289681, 638,18, M+H, 3,67, Compuesto A491;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38C1N5O3S, 619,2383899, 620,20, M+H, 3,60, Compuesto A492;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,2679404, 604,24, M+H, 3,43, Compuesto A493;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H45N5O3S, 627,3243124, 628,29, M+H, 3,92, Compuesto A494;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O3S, 635,2930123, 636,27, M+H, 3,73, Compuesto A495;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H37N5O3S2, 591,2337839, 592,21, M+H, 3,42, Compuesto A496;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O4S, 669,2596616, 670,23, M+H, 3,67, Compuesto A497;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C12N45O3S, 653,1994176, 654,21, M+H, 3,85, Compuesto A498;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37F2N5O3S, 621,2585186, 622,26, M+H, 3,53, Compuesto A499;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H43N5O5S, 645,2984916, 646,31, M+H, 3,33, Compuesto A500;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H40N6O4S, 604,2831759, 605,30, M+H, 3,37, Compuesto A501;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C1FN5O3S, 637,2289681, 638,25, M+H, 3,67, Compuesto A502;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,2679404,604,28, M+H, 3,50, Compuesto A503;
- 55 éster metílico del ácido 5-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico, C34H41N5O6S2, 679,249828, 680,26, M+H, 3,47, Compuesto A504;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O4S, 615,2879269, 616,30, M+H, 3,50, Compuesto A505;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H37N5O3S2, 591,2337839, 592,24, M+H, 3,38, Compuesto A506;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C34H38F3N5O3S, 653,2647469, 654,26, M+H, 3,70, Compuesto A507;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H42C1N5O3S, 647,26969, 648,28, M+H, 4,00, Compuesto A508;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38ClN5O3S, 619,2383899, 620,25, M+H, 3,67, Compuesto A509;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,2679404,604,25, M+H, 3,50, Compuesto A510;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O4S, 615,2879269, 616,30, M+H, 3,47, Compuesto A511;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H44N6O4S, 656,314476, 657,31, M+H, 3,52, Compuesto A512;
- 1-{3-[1-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H47N5O3S, 641,3399625, 642,34, M+H, 3,95, Compuesto A513;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O4S, 669,2596616, 670,23, M+H, 3,72, Compuesto A514;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38N6O4S2, 658,2395976, 659,23, M+H, 3,47, Compuesto A515;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40ClN5O3S2, 689,2261118, 690,22, M+H, 4,05, Compuesto A516;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H43N5O4S, 629,303577, 630,27, M+H, 3,52, Compuesto A517;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H45N7O4S, 671,3253751, 672,33, M+H, 3,32, Compuesto A518;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40N6O3S, 636,2882612, 637,29, M+H, 3,35, Compuesto A519;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(fenilmetanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O3S, 599,2930123, 600,27, M+H, 3,43, Compuesto A520;
- 35 1-[3-(1-Bencenosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H39N5O3S, 585,2773622, 586,24, M+H, 3,47, Compuesto A521;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O3S, 611,2930123, 612,27, M+H, 3,57, Compuesto A522;
- 1-{3-[1-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O4S, 627,2627748, 628,27, M+H, 3,37, Compuesto A523;
- 45 1-{3-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O3S2, 643,2399319, 644,23, M+H, 3,45, Compuesto A524;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H39N7O3S, 589,2835102, 590,30, M+H, 2,78, Compuesto A525;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H41N7O3S, 603,2991603, 604,30, M+H, 2,78, Compuesto A526;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38N6O4S2, 658,2395976, 659,25, M+H, 3,28, Compuesto A527;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H40N6O3S3, 688,2324048, 689,24, M+H, 3,73, Compuesto A528;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N5O5S, 653,2671915, 654,29, M+H, 3,30, Compuesto A529;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C39H46N6O3S, 678,3352115, 679,35, M+H, 3,92, Compuesto A530;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-etanosulfonil-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C29H39N5O3S, 537,2773622, 538,27, M+H, 3,12, Compuesto A531;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(isoquinolina-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40N6O3S, 636,2882612, 637,30, M+H, 3,33, Compuesto A532;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, C28H37N5O3S, 523,2617121, 524,24, M+H, 3,00, Compuesto A533;
- éster metílico del ácido 2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-benil}-piperidina-1-sulfonil)-benzoico, C35H41N5O5S, 643,2828416, 644,27, M+H, 3,35, Compuesto A534;
- éster metílico del ácido 4-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico, C35H43N5O6S, 661,2934063, 662,26, M+H, 3,53, Compuesto A535;
- éster metílico del ácido 5-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, C34H42N6O5S, 646,2937406, 647,28, M+H, 3,30, Compuesto A536;
- éster metílico del ácido 5-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-furan-2-carboxílico, C33H39N5O6S, 633,2621061, 634,24, M+H, 3,37, Compuesto A537;
- N-[4-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida, C35H42N6O4S, 642,298826, 643,32, M+H, 3,07, Compuesto A538;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-vinil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O3S, 611,2930123, 612,29, M+H, 3,63, Compuesto A539;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O3S, 599,2930123, 600,28, M+H, 3,58, Compuesto A540;
- 1-{3-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C36H41N5O4, 607,3159, 608,29, M+H, 2,18, Compuesto A541;
- 1-{3-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H41N5O2S, 619,2981, 620,27, M+H, 2,43, Compuesto A542;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H45N7O2, 643,3635, 644,33, M+H, 2,22, Compuesto A543;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H44N6O3, 644,3475, 645,33, M+H, 2,45, Compuesto A544;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-oxo-2-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H42N6O2S, 646,31, 647,29, M+H, 2,32, Compuesto A545;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,3472, 624,32, M+H, 2,48, Compuesto A546;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C37H45N5O4, 623,3472, 624,34, M+H, 3,55, Compuesto A547;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H43N5O3, 593,3366, 594,32, M+H, 2,28, Compuesto A548;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H41F2N5O3, 629,32, 630,30, M+H, 2,38, Compuesto A549;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H40F3N5O3, 647,31, 648,29, M+H, 2,50, Compuesto A550;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C36H43N5O3, 593,3366, 594,32, M+H, 2,15, Compuesto A551;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C38H44N6O3, 632,3475, 633,33, M+H, 2,02, Compuesto A552;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H48N6O2, 632,3839, 633,36, M+H, 2,47, Compuesto A553;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, C39H50N6O2, 634,3995, 635,38, M+H, 2,42, Compuesto A554;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H43N7O3S, 617,31, 618,28, M+H, 3,13, Compuesto A555;
- 5 1-{4-[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C31H43N5O3S, 565,31, 566,26, M+H, 3,40, Compuesto A556;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O3S, 635,29, 636,24, M+H, 3,77, Compuesto A557;
- 10 1-{4-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O3S2, 643,24, 644,18, M+H, 3,55, Compuesto A558;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O5S, 643,28, 644,22, M+H, 3,40, Compuesto A559;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, C35H41N5O4S, 627,29, 628,23, M+H, 3,47, Compuesto A560;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C12N5O3S, 653,20, 654,15, M+H, 3,85, Compuesto A561;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-difluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37F2N5O3S, 621,26, 622,19, M+H, 3,53, Compuesto A562;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C12N5O3S, 653,20, 654,14, M+H, 3,80, Compuesto A563;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0211 g), C35H43N5O5S, 645,30, 646,22, M+H, 3,38, Compuesto A564;
- 30 éster metílico del ácido 3-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-tiofeno-2-carboxílico, C33H39N5O5S2, 649,24, 650,16, M+H, 3,35, Compuesto A565;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37ClF2N5O3S, 637,23, 638,15, M+H, 3,65, Compuesto A566;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0165g), C33H38ClN5O3S, 619,24, 620,18, M+H, 3,60, Compuesto A567;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,27, 604,19, M+H, 3,47, Compuesto A568;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H45N5O3S, 627,32, 628,25, M+H, 3,92, Compuesto A569;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(naftaleno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C37H41N5O3S, 635,29, 636,23, M+H, 3,75, Compuesto A570;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H37N5O3S2, 591,23, 592,16, M+H, 3,43, Compuesto A571;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea; C34H38F3N5O4S, 669,26, 670,17, M+H, 3,68, Compuesto A572;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37C12N5O3S, 653,20, 654,14, M+H, 3,85, Compuesto A573;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37F2N5O3S, 621,26, 622,17, M+H, 3,55, Compuesto A574;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H43N5O5S, 645,30, 646,22, M+H, 3,32, Compuesto A575;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H40N6O4S, 604,28, 605,21, M+H, 3,38, Compuesto A576;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H37ClF2N5O3S, 637,23, 638,16, M+H, 3,65, Compuesto A577;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,27, 604,19, M+H, 3,48, Compuesto A578;
- éster metílico del ácido 5-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico, C34H41N5O6S2, 679,25, 680,19, M+H, 3,55, Compuesto A579;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O4S, 615,29, 616,23, M+H, 3,50, Compuesto A580;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H37N5O3S2, 591,23, 592,18, M+H, 3,35, Compuesto A581;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O3S, 653,26, 654,20, M+H, 3,65, Compuesto A582;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H42ClN5O3S, 647,27, 648,23, M+H, 4,02, Compuesto A583;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38ClN5O3S, 619,24, 620,20, M+H, 3,65, Compuesto A584;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C33H38FN5O3S, 603,27, 604,22, M+H, 3,48, Compuesto A585;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O4S, 615,29, 616,27, M+H, 3,45, Compuesto A586;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H44N6O4S, 656,31, 657,29, M+H, 3,52, Compuesto A587;
- 1-{4-[1-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C37H47N5O3S, 641,34, 642,30, M+H, 3,93, Compuesto A588;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38F3N5O4S, 669,26, 670,19, M+H, 3,70, Compuesto A589;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38N6O4S2, 658,24, 659,21, M+H, 3,43, Compuesto A590;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40ClN5O3S2, 689,23, 690,19, M+H, 4,12, Compuesto A591;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0177 g), C35H43N5O4S, 629,30, 630,26, M+H, 3,50, Compuesto A592;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H45N7O4S, 671,33, 672,30, M+H, 3,28, Compuesto A593;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40N6O3S, 636,29, 637,26, M+H, 3,37, Compuesto A594;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-fenilmetanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O3S, 599,29, 600,27, M+H, 3,37, Compuesto A595;
- 1-[4-(1-Bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H39N5O3S, 585,28, 586,22, M+H, 3,45, Compuesto A596;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O3S, 611,29, 612,25, M+H, 3,58, Compuesto A597;
- 1-{4-[1-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O4S, 627,26, 628,22, M+H, 3,43, Compuesto A598;
- 1-{4-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, C33H37N7O3S2, 643,24, 644,19, M+H, 3,43, Compuesto A599;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C31H39N7O3S, 589,28, 590,26, M+H, 2,77, Compuesto A600;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C32H41N7O3S, 603,30, 604,27, M+H, 2,77, Compuesto A601;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H38N6O4S2, 658,24, 659,20, M+H, 3,25, Compuesto A602;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H40N6O3S3, 688,23, 689,21, M+H, 3,70, Compuesto A603;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H39N5O5S, 653,27, 654,23, M+H, 3,27, Compuesto A604;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C39H46N6O3S, 678,34, 679,32, M+H, 3,92, Compuesto A605;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-etanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea (0,01 g), C29H39N5O3S, 537,28, 538,25, M+H, 3,10, Compuesto A606;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(isoquinolina-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H40N6O3S, 636,29, 637,27, M+H, 3,33, Compuesto A607;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, C28H37N5O3S (0,0102g), 523,26, 524,23, M+H, 2,93, Compuesto A608;

éster metílico del ácido 2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-benzoico (0,0198 g), C35H41N5O5S, 643,28, 644,24, M+H, 3,38, Compuesto A609;

éster metílico del ácido 4-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico, C35H43N5O6S, 661,29, 662,24, M+H, 3,50, Compuesto A610;

éster metílico del ácido 5-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, C34H42N6O5S, 646,29, 647,26, M+H, 3,30, Compuesto A611;

éster metílico del ácido 5-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-furan-2-carboxílico, C33H39N5O6S, 633,26, 634,22, M+H, 3,32, Compuesto A612;

N-[4-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida, C35H42N6O4S, 642,30, 643,29, M+H, 3,03, Compuesto A613;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-vinil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C35H41N5O3S, 611,29, 612,27, M+H, 3,63, Compuesto A614; y

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C34H41N5O3S, 599,29, 600,26, M+H, 3,58, Compuesto A615.

Las realizaciones particulares de la presente invención incluyen:

a menos que se indique de otro modo, los compuestos de la siguiente lista que son derivados de 8-aza-biciclo[3.2.1]octil se pueden preparar como una mezcla de isómeros endo y exo, y los isómeros exo y endo individuales se pueden separar por HPLC;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-oxazol-5-il-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A616;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-hidroxi-6-metil-piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A617;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0178 g), C40H45N5O4, 660,33, M+H, 3,45, Compuesto A618;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A619;

1-{3-[8-(4-terc-Butoximetil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea; Compuesto A620;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-metil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea; Compuesto A621;
- éster 4-(3-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A622;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A623;
- 1-{3-[8-(3-Butoxi-4-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A624;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-tiofen-2-il-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A625;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A626;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-piridin-3-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A627;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A628;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-difluorometoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A629;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A630;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A631;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2H-indazol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A632;
- 1-{3-[8-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A633;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-isobutil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A634;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A635;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-cloro-6-metoxi-piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A636;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A637;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A638;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A639;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A640;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0196 g), C₄₀H₄₆N₆O₂, 643,35, M+H, 3,50, Compuesto A641;
- 1-{3-[8-(Benzotiazol-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A642;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A643;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-etilamino-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A644;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A645;

1-{3-[8-(Biciclo[2.2.1]hept-5-eno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A646;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-((S)-2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0094 g), C₃₄H₄₁N₇O₄, 621,34, M+H, 2,38, Compuesto A647;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A648;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4,5-dimetil-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A649;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-metanosulfonil-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A650;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,3-dihidro-benzofuran-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A651;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A652;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-indan-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A653;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3H-imidazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A654;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A655;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-(5-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A656;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-Fenil}-urea, Compuesto A657;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5,6-dicloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A658;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-(8-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A659;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A660;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A661;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A662;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,012 g), C₃₄H₄₂N₆O₃, 583,34, M+H, 2,47, Compuesto A663;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A664;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A665;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A666;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-tioureido-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A667;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A668;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A669;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A670;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A671;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A672;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A673;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A674;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A675;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A676;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A677;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A678;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A679;
- 1-{3-[8-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A680;
- 1-{3-[8-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A681;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinolina-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A682;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-tiofen-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A683;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A684;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-furan-2-il-2-oxo-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A685;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A686;
- 1-{3-[8-(3-1H-Benzoimidazol-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A687;
- N-[2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-5-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A688;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A689;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(6-metil-piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A690;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A691;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A692;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,2-dimetil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A693;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A694;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A695;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-hidroximetil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A696;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A697;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A698;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-p-tolil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A699;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A700;
- 35 1-{3-[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A701;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-hept-2-inoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A702;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A703;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-2-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A704;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-metil-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A705;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fenilamino-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A706;
- 50 N-[3-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-fenil]-acetamida (0,026 g), C₃₈H₄₄N₆O₃, 633,26, M+H, 2,83, Compuesto A707;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A708;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-piridin-4-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A709;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-piridin-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A710;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A711;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinoxalina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A712;

ES 2 277 271 T3

- 1-{3-[8-(3H-Benzotriazol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A713;
- 1-(S-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A714;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A715;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-(2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A716;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A717;
- 1-{3-[8-(4-Aminometil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A718;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0087 g), C₃₇H₄₁F₂N₅O₂, 626,32, M+H, 3,40, Compuesto A719;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0137 g), C₃₇H₄₁F₂N₅O₂, 626,30, M+H, 3,47, Compuesto A720;
- 1-(3-{8-[2-(4-Amino-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A721;
- 4-Amino-N-[2-(3-{3-[8-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A722;
- 1-(3-[8-(3-Amino-4-hidroxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A723;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(isoquinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A724;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinolina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A725;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinolina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A726;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinolina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A727;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-piperidin-1-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A728;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A729;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A730;
- 1-{3-[8-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A731;
- 1-{3-[8-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A732;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A733;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A734;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A735;

ES 2 277 271 T3

1-{3-[8-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A736;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A737;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1H-indol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A738;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-1H-indol-3-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A739;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-1H-indol-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A740;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A741;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1H-indol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A742;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-tiofen-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A743;

25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(tiofeno-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A744;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-tiofen-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A745;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A746;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A747;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-furan-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A748;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0045 g), C₃₄H₄₂N₆O₃, 583,35, M+H, 2,48, Compuesto A663A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A749;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-heptanoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A750;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-oxo-5-fenil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A751;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A752;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-fenil-butiril)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A753;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A754;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A755;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A756;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A757;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A758;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-o-tolil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A759;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A760;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0155 g), C37H42N5O2, 608,30, M+H, 3,40, Compuesto A761;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metoxi-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A762;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fenoxi-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A763;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-dimetilamino-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A764;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(N-metil-guanidino)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A765;
- 25 N-[2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-acetamida (0,0205 g), C33H42N6O3, 571,34, M+H, 2,52, Compuesto A766;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,2-dimetil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A767;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-cicloheptanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A768;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-naftalen-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A769;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-naftalen-1-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A770;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A771;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(S-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A772;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-butilil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A773;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butilil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A774;
- 50 éster metílico del ácido 4-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-4-oxo-butírico, Compuesto A775;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A776;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A777;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-fenoxi-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A778;
- N-[2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A779;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A780;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-oxo-3-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A781;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-oxo-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A782;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A783;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,5-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A784;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A785;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,3-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0245 g), C₃₈H₄₅N₅O₄, 636,29, M+H, 3,30, Compuesto A786;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A787;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-ciclohexil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A788;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A789;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-ciclohexanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A790;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-ciclopentil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A791;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1-fenil-ciclopentanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A792;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-ciclopentanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A793;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-ciclobutanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A794;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A795;
- 45 1-{3-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A796;
- 1-{3-[8-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A797;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A798;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A799;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A800;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A801;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A802;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A803;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A804;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo
5 [3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A805;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A806;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilol]-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A807;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]
oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A808;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A809;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoil]-8-aza-biciclo
20 [3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A810;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A811;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A812;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-il-
metil]-fenil}-urea, Compuesto A813;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1H-indol-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-
urea, Compuesto A814;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-{3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-8-aza-bi-
ciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A815;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A816;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-
fenil)-urea, Compuesto A817;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]
oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A818;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3a,4,5,7a-tetrahidro-benzofuran-6-carbonil)-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A819;
- 1-(3-{8-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-bu-
til-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A820;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{8-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-8-aza-biciclo
[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A821;
- 1-(3-{8-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-bu-
til-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A822;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-{4-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-8-aza-bi-
ciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A823;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-(1H-pirrol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-
urea, Compuesto A824;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A825;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-
ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A826;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4,6-trimetil-benzoi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A827;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A828;

(tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-2,5-dimetil-furan-3-sulfónico, Compuesto A829;

1-{3-[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A830;

1-{3-[8-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-2-oxo-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A831;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-oxo-2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A832;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A833;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A834;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A835;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A836;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-oxo-2-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A837;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A838;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A839;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A840;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A841;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A842;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A843;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A844;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A845;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A846;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A847;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A848;

éster etílico del ácido 5-[2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-acetil]-isoxazol-3-carboxílico, Compuesto A849;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A850;
- 5 1-{3-[8-(Butano-1-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A851;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(naftaleno-1-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A852;
- 10 1-{3-[8-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A853;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A854;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A855;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A856;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A857;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A858;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A859;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-cloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A860;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A861;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A862;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(naftaleno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A863;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A864;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A865;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A866;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A867;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A868;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A869;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A870;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A871;
- 65 éster metílico del ácido 5-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico, Compuesto A872;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-metoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A873;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(tiofeno-3-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A874;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A875;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A876;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-cloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A877;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A878;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A879;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0198 g), C₃₈H₄₆N₆O₄S, 683,3, M+H, 3,55, Compuesto A880;
- 25 1-{3-[8-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A881;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A882;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A883;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A884;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(quinolina-8-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A885;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(fenilmetanosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A886;
- 1-[3-(8-Bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A887;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-fenil-etenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A888;
- 1-{3-[8-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A889;
- 50 1-{3-[8-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A890;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A891;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A892;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A893;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A894;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A895;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonyl)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A896;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-etanosulfonyl-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A897;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(isoquinolina-5-sulfonyl)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A898;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(8-metanosulfonyl-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A899;
- éster metílico del ácido 2-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonyl)-benzoico, Compuesto A900;
- éster metílico del ácido 4-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonyl)-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico, Compuesto A901;
- éster metílico del ácido 5-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonyl)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, Compuesto A902;
- éster metílico del ácido 5-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonyl)-furan-2-carboxílico, Compuesto A903;
- N-[4-(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonyl)-fenil]-acetamida, Compuesto A904;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-vinil-bencenosulfonyl)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A905;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(tolueno-4-sulfonyl)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A906;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A412A;
- (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A412B;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A415A;
- (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A415B;
- (2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A907;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A418A;
- (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A418B;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A421A;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A421B;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A427A;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A427B;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A424A;

ES 2 277 271 T3

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A424B;

5 (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A430A;

(3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A430B;

10 (3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A433A;

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A433B;

15 (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A436A;

20 (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A436B;

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A439A;

25 (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A439B;

tiofen-3-ilamida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A442A;

30 tiofen-3-ilamida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A442B;

35 (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A445A;

(4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A445B;

40 (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A448A;

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A448B;

45 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-9-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A451A;

50 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A451B;

(4-acetil-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A453A;

55 (4-acetil-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A453B;

benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A456A;

60 benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A456B;

65 (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A459A;

(4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A459B;

ES 2 277 271 T3

- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A462A;
- (5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A462B;
- (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A465A;
- (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A465B;
- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.]octano-8-carboxílico, Compuesto A468A;
- (5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A468B;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido endo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A471A;
- (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido exo-3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A471B;
- éster etílico del ácido endo-3-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A474A;
- éster etílico del ácido exo-3-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A474B;
- éster metílico del ácido endo-4-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A477A;
- éster metílico del ácido exo-4-[(3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A477B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2H-indazol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A908;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3H-imidazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A909;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A161B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A3B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A910;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A911;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, isómero (R), Compuesto A116A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, isómero (S), Compuesto A116B;
- 1-{3-[1-(3-1H-Benzimidazol-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A912;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, isómero (R), Compuesto A178A;
- N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A178B;

ES 2 277 271 T3

1-{5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((R)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, isómero (R), Compuesto A66A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A66B;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, isómero (R), Compuesto A62A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, isómero (S), Compuesto A62B;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A913;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A914;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A915;

1-{3-[1-(3H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A916;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A2;

1-{3-[1-(4-Aminometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A917;

1-(3-{1-[2-(4-Amino-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A918;

4-Amino-N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida, Compuesto A919;

1-{3-[1-(3-Amino-4-hidroxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A920;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-piperidin-1-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A921;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A922;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A923;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A924;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A925;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(N-metil-guanidino)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A926;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A927;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[3-(1-cicloheptanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A928;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, isómero (R), Compuesto A63A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, isómero (S), Compuesto A63B;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-oxo-3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A929;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-oxo-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A930;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-((R)-ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A79A;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-((S)-ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A79B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A5A;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A5B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((R)-1-fenil-ciclopentanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A18A;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-1-fenil-ciclopentanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A18B;
- 1-{3-[1-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A931;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A932;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A933;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A934;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(1H-pirrol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A935;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-oxo-2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A936;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A937;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A938;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A939;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A940;
- éster etílico del ácido 5-[2-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-acetil]-isoxazol-3-carboxílico, Compuesto A941;
- 55 (2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A942;
- 60 (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A943;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A944;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-hidroxi-6-metil-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A945;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A946;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A947;

1-(2-[1-(4-terc-Butoximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A948;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A949;

15 éster 4-(4-{2-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A950;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A951;

20 1-{2-[1-(3-Butoxi-4-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A952;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-tiofen-2-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A953;

25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A954;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(3-piridin-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A955;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A956;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A957;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A958;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A959;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2H-indazol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A960;

1-{2-[1-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A961;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-isobutil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A962;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A963;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-cloro-6-metoxi-piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A964;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A965;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A966;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A967;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A968;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A969;
- 1-{2-[1-(Benzotiazol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A970;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A971;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-etilamino-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A972;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A973;
- 1-{2-[1-(Biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A974;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A975;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A976;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4,5-dimetil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A977;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-metanosulfonil-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A978;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A979;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3,5-dimetil-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A980;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-indan-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A981;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3H-imidazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A982;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A983;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A984;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A985;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5,6-dicloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A986;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A987;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A988;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A989;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A990;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A991;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A992;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A993;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A994;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-tioureido-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A995;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A996;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A997;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A998;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A999;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto 1000;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto 1001;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1002;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto 1003;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1004;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1005;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1006;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1007;

1-{2-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto 1008;

1-{2-[1-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto 1009;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1010;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-tiofen-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1011;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto 1012;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-furan-2-il-2-oao-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1013;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1014;

ES 2 277 271 T3

- 1-{2-[1-(3-1H-Benzoimidazol-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto 1015;
- 5 N-[2-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto 1016;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto 1017;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1018;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(tetrahydro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1019;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1020;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,2-dimetil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1021;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1022;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1023;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1024;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-1-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil)-fenil)-urea, Compuesto A1025;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1026;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-p-tolil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1027;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1028;
- 1-{2-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1029;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-hept-2-inoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1030;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1031;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1032;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1033;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-fenilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1034;
- 60 N-[3-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A1035;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1036;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1037;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1038;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1039;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinoxalina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1040;

10 1-{2-[1-(3H-Benzotriazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1041;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1042;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1043;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1044;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1045;

25 1-{2-[1-(4-Aminometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1046;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1047;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1048;

35 1-(2-{1-[2-(4-Amino-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1049;

4-Amino-N-[2-(4-{2-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida, Compuesto A1050;

40 1-{2-[1-(3-Amino-4-hidroxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1051;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(isoquinolina-1-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1052;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinolina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1053;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinolina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1054;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinolina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1055;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-piperidin-1-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1056;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1057;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1058;

65 1-{2-[1-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1059;

1-{2-[1-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1060;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1061;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1062;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1063;
- 1-{2-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1064;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1065;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1066;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-1H-indol-3-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1067;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-1H-indol-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1068;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1069;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1H-indol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1070;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-tiofen-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1071;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1072;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-tiofen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1073;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1074;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1075;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-furan-2-il-propionil)-piperidin-4-etil]-fenil}-urea, Compuesto A1076;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A991A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A991B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1077;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-heptanoil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1078;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-oxo-5-fenil-pentmoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1079;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1080;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(4-fenil-butilil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1081;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1082;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1083;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1084;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1085;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1086;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-o-tolil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1087;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1088;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1089;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1090;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(2-fenoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1091;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-dimetilamino-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1092;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(N-metil-guanidino)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1093;

N-[2-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A1094;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-{2-[1-((R)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A992A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A992B;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,2-dimetil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1095;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-cicloheptanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1096;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-naftalen-2-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1097;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-naftalen-1-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1098;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1099;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1100;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-butilil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1101;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butiril]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1102;

ES 2 277 271 T3

éster metílico del ácido 4-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico, Compuesto A1103;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1104;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1105;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1106;

N-[2-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A1107;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1108;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-oxo-3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1109;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-oxo-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1110;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1111;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1112;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1114;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1115;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-ciclohexil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1116;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1117;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclohexanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1118;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-ciclopentil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1119;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1-fenil-cianopentanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1120;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclopentanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1121;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-ciclobutanocarbonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1122;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1123;

1-{2-[1-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1124;

1-{2-[1-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p, tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1125;

ES 2 277 271 T3

1-{2-[1-(Benzo[d]imidazo[2,1-b]tiazol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1126;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1127;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1128;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1129;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1130;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1131;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1132;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1133;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1134;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilol]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1135;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1136;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1137;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1138;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1139;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1140;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1141;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1142;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-{3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1143;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(2-metil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1144;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1145;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1146;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3a,4,5,7a-tetrahidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1147;

1-(2-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1148;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1149;
- 1-(2-{1-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carbonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1150;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-{4-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1151;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(1H-pirrol-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1152;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1153;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1154;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2,4,6-trimetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1155;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2,2)-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1156;
- (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-2,5-dimetil-furan-3-sulfónico, Compuesto A1157;
- 1-{2-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1158;
- 1-{2-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1159;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-oxo-2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1160;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1161;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1162;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1163;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1164;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-oxo-2-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1165;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1166;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(2,S-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1167;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(3-metoxi,-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1168;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-[1-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1169;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1170;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1171;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1172;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1173;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1174;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1175;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1176;

éster etílico del ácido 5-[2-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-piperidin-1-il)-acetil]-isoxazol-3-carboxílico, Compuesto A1177;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1178;

1-{2-[1-(Butano-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1179;

25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1180;

1-{2-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1181;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1182;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1183;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirrol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1184;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1185;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1186;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1187;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1188;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1189;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1190;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-naftaleno-2-sulfonil]-piperidin-4-ilmetil)-fenil}-urea, Compuesto A1191;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1192;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1193;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1194;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1195;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1196;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1197;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1198;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1199;
- éster metílico del ácido 5-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico, Compuesto A1200;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1201;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(tiofeno-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1202;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1203;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1204;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-cloro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1205;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-fluoro-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1206;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-metoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1207;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1208;
- 1-{2-[1-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1209;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1210;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1212;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1213;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(quinolina-8-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1214;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-fenilmetanosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-urea, Compuesto A1215;
- 1-[2-(1-Bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1216;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-fenil-etenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1217;
- 1-{2-[1-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1218;

ES 2 277 271 T3

- 1-{2-[1-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1219;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1220;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1221;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1222;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-{1-[5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1223;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1224;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1225;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-etanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1226;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(2-[1-(isoquinolina-5-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1227;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[2-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1228;
- 30 éster metílico del ácido 2-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-benzoico, Compuesto A1229;
- 35 éster metílico del ácido 4-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico, Compuesto A1230;
- éster metílico del ácido 5-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, Compuesto A1231;
- 40 éster metílico del ácido 5-(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-furan-2-carboxílico, Compuesto A1232;
- N-[4-(4-{2-[3-(S-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-sulfonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A1233;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(4-vinil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1234;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(tolueno-4-sulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1235;
- 50 (2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1236;
- 55 (2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1237;
- (2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1238;
- 60 (2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1239;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1240;
- 65 benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1241;

ES 2 277 271 T3

(3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1242;

5 (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1243;

(3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1244;

10 (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1245;

(3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1246;

15 tiofen-3-ilamida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1247;

20 (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1248;

(4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1249;

25 (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1250;

(4-acetil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1251;

30 benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1252;

35 (4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1253;

(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1254;

40 (5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1255;

(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1256;

45 (6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1257;

50 éster etílico del ácido 3-[(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A1258;

éster metílico del ácido 4-[(4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A1259;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-oxazol-5-il-benzoi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1260;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-hidroxi-6-metil-piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1261;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(6-metoxi-benzofuran-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1262;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-metil-5-(piperidina-1-sulfonil)-furan-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1263;

1-{4-[8-(4-terc-Butoximetil-benzoi)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1264;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-metil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1265;

éster 4-(3-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A1266;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1267;

1-{4-[8-(3-Butoxi-4-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1268;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-tiofen-2-il-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1269;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1270;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-piridin-3-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1271;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-imidazo[1,2-a]piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1272;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-difluorometoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1273;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-5-fenil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1274;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1275;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2H-indazol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1276;

1-{4-[8-(4-Amino-3-trifluorometoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1277;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-isobutil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1278;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1279;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-cloro-6-metoxi-piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1280;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1281;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(3,5-dimetil-1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1282;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1283;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(1,1,2,2-tetrafluoro-etoxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1284;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(1-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1285;

1-{4-[8-(Benzotiazol-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1286;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridina-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1287;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-etilamino-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1288;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(8-(2-metil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1289;
- 1-(4-[8-(Biciclo[2.2.1]hept-5-ene-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1290;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1291;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-[1,2,3]tiadiazol-4-il-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1292;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4,5-dimetil-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1293;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-metanosulfonil-6,7-dihidro-benzo[c]tiofeno-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1294;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,3-dihidro-benzofuran-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1295;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3,5-dimetil-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1296;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-indan-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1297;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3H-imidazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1298;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1299;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1300;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1301;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5,6-dicloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1302;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2-metil-1H-indol-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1303;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1304;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1305;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1306;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, una mezcla de isómeros endo y exo, (0,0254 g), C₃₄H₄₂N₆O₃, 583,34, M+H, 2,45, Compuesto A1307;
- 60 endo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1307A;
- exo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1307B;
- 65 endo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1307C;

ES 2 277 271 T3

exo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((S)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1307D;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((R)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, una mezcla de isómeros endo y exo, (0,0381 g), C₃₈H₄₅N₅O₃, 620,30, M+H, 3,38, Compuesto A1308;

endo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((R)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1308A;

10 exo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((R)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1308B;

endo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1308C;

15 exo-1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1308D;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(7-metoxi-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1309;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1310;

25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-tioureido-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1311;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,3-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0289 g), C₃₉H₄₇N₅O₄, 650,28, M+H, 3,32, Compuesto A1312;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(4-fluoro-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1313;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1314;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1315;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1316;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(5-cloro-benzo[b]tiofen-3-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1317;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1318;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1319;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1320;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1321;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1322;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-2-fenil-2H-[1,2,3]triazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1323;

65 1-{4-[8-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1324;

1-{4-[8-(Benzo[b]tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1325;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinolina-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1326;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-tiofen-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1327;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1328;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-furan-2-il-2-oxo-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1329;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1330;
- 15 1-(4-[8-(3-1H-Benzimidazol-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1331;
- 20 N-[2-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A1332;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-hidroxi-quinolina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1333;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-metil-piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1334;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(tetrahidro-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1335;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-oxo-2-fenil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1336;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,2-dimetil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1337;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1338;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[1-(4-metoxi-fenil)-ciclopropanocarbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1339;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-hidroximetil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1340;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1341;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,3-dimetil-fenoxi)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1342;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-p-tolil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1343;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1344;
- 1-{4-[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1345;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-hept-2-inoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1346;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-metoxi-fenoxi)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1347;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-2-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1348;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-metil-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1349;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-fenilamino-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1350;

N-[3-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A1351;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1352;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-piridin-4-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1353;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-piridin-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1354;

20 1-(S-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1355;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinoxalina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1356;

25 1-{4-[8-(3H-Benzotriazol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1357;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1358;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1H-pirazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1359;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1360;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3,5-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1361;

40 1-{4-[8-(4-Aminometil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1362;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1363;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea (0,0111 g), C₃₇H₄₁F₂N₅O₂, 626,26, M+H, 3,40, Compuesto A1364;

50 1-(4-{8-[2-(4-Amino-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1365;

4-Amino-N-[2-(3-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A1366;

55 1-{4-[8-(3-Amino-4-hidroxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1367;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(isoquinolina-1-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1368;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinolina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1369;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinolina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1370;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinolina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1371;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-piperidin-1-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1372;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(piridina-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1373;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1374;
- 10 1-(4-[8-(6-Amino-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1375;
- 1-(4-[8-(2-Amino-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1376;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1377;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-cloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1378;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1379;
- 25 1-{4-[8-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1380;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(pirazina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1381;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1H-indol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1382;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-1H-indol-3-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1383;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-1H-indol-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1384;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(1H-indol-3-il)-2-oxo-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1385;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1H-indol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1386;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-tiofen-3-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1387;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(tiofeno-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1388;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-tiofen-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1389;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1390;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(furan-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1391;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-furan-2-il-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1392;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,5-dioxo-imidazolidin-4-il)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1393;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-heptanoil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1394;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-oxo-5-fenil-pentanoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1395;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4-metoxi-fenil)-butiril]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1396;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-fenil-butilil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1397;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1398;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1399;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3,4-dimetoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1400;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1401;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1402;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(2-o-tolil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1403;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2-metoxi-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea (0,0309 g), C₃₈H₄₅N₅O₃, 620,32, M+H, 3,45, Compuesto A1404;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-(8-[2-(2-fluoro-fenil)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil}-urea, Compuesto A1405;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metoxi-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1406;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-fenoxi-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1407;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-dimetilamino-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1408;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(N-metil-guanidino)-acetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1409;

N-[2-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A1410;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,2-dimetil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1411;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-cicloheptanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1412;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-naftalen-2-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1413;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-naftalen-1-il-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1414;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(furan-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1415;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1416;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-butilil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1417;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4-fluoro-fenil)-4-oxo-butilil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1418;
- éster metílico del ácido 4-(3-(4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-4-oxo-butírico, Compuesto A1419;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(2-metoxi-fenil)-propionil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1420;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1421;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-fenoxi-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1422;
- N-[2-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A1423;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1424;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(2-oxo-3-fenil-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1425;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-oxo-propionil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1426;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1427;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,5-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1428;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1429;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,3-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1430;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1431;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-ciclohexil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1432;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1-metil-ciclohexanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1433;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-ciclohexanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1434;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-ciclopentil-acetil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1435;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1-fenil-ciclopentanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1436;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-ciclopentanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1437;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-ciclobutanocarbonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1438;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1439;
- 1-{4-[8-(3,5-Bis-trifluorometil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1440;

ES 2 277 271 T3

1-{4-[8-(4-Amino-5-cloro-2-metoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (60 mg), C37H43C1N6O3, 656,32, M+H, 3,50, Compuesto A1441;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-([1,6]naftiridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1442;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1443;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4-cloro-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1444;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-trifluorometil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1445;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4-metoxi-fenil)-tiofeno-2-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1446;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1447;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1448;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1449;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-il)-acrilol]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1450;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-fenil-5-trifluorometil-oxazol-4-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1451;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1452;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-ilsulfanil)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1453;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[3-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-8-aa-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1454;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-trifluorometil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1455;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1456;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(1H-indol-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1457;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-{3-[(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1458;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-[1,6]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1459;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-([1,8]naftiridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1460;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4,5-dihidro-benzo[b]tiofeno-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1461;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3a,4,5,7a-tetrahidro-benzofuran-6-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1462;

1-(4-{8-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-4-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1463;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4,6-dimetoxi-pirimidin-2-iloxi)-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1464;
- 1-(4-{8-[1-(5-Bromo-pirimidin-2-il)-piperidina-3-carbonil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1465;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[4-(4,6-dimetil-pirimidin-2-il)-metil-amino]-benzoil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1466;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1H-pirrol-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1467;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-trifluorometil-piridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1468;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1469;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4,6-trimetil-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1470;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,2-difluoro-benzo[1,3]dioxol-5-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1471;
- (tiofen-2-ilmetil)-amida del ácido 4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-2,5-dimetil-furan-3-sulfónico, Compuesto A1472;
- 1-{4-[8-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1473;
- 1-(4-[8-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-2-oxo-etil)-8-aa-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1474;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-oxo-2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1475;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1476;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1477;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1478;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1479;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-oxo-2-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1480;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1481;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1482;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1483;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1484;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1485;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1486;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1487;
- 5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1488;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-etil]-8-aa-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1489;
- 10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{8-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1490;
- 15 éster etílico del ácido 5-[2-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-8-il)-acetil]-isoxazol-3-carboxílico, Compuesto A1491;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1492;
- 20 1-{4-[8-(Butano-1-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1493;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(naftaleno-1-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1494;
- 25 1-{4-[8-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-5-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1495;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxina-6-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1496;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,3-dihidro-benzofuran-5-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1497;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(2,4-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1498;
- 35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,5-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1499;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1500;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1501;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-cloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1502;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1503;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,4,6-trimetil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1504;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(naftaleno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1505;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1506;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1507;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,4-dicloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1508;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,4-difluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1509;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,4-dimetoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1510;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3,5-dimetil-isoxazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1511;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-cloro-4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1512;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1513;
- éster metílico del ácido 5-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-4-metoxi-tiofeno-3-carboxílico, Compuesto A1514;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-metoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1515;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(tiofeno-3-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1516;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(3-trifluorometil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1517;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-cloro-2,5-dimetil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1518;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-cloro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1519;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-fluoro-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1520;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-metoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1521;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1522;
- 1-{4-[8-(4-terc-Butil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1523;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(4-trifluorometoxi-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1524;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(5-oxazol-5-il-tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1525;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-morfolin-4-il-piridina-3-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1526;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(quinolina-8-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1527;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-fenilmetanosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1528;
- 1-[4-(8-Bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1529;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(2-fenil-etenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1530;
- 1-{4-[8-(Benzo[1,2,5]oxadiazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1531;
- 1-{4-[8-(Benzo[1,2,5]tiadiazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1532;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(1-metil-1H-imidazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1533;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(1,2-dimetil-1H-imidazol-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1534;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(5-isoxazol-3-il-tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1535;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(5-(2-metil-tiazol-4-il)-tiofeno-2-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1536;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(2-oxo-2H-cromeno-6-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1537;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(5-dimetilamino-naftaleno-1-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1538;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-etanosulfonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1539;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(isoquinolina-5-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1540;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(8-metanosulfonil-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A1541;

éster metílico del ácido 2-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-benzoico, Compuesto A1542;

éster metílico del ácido 4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-2,5-dimetil-furan-3-carboxílico, Compuesto A1543;

éster metílico del ácido 5-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-1-metil-1H-pirrol-2-carboxílico, Compuesto A1544;

éster metílico del ácido 5-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-furan-2-carboxílico, Compuesto A1545;

N-[4-(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-sulfonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A1546;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(4-vinil-bencenosulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1547;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[8-(tolueno-4-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1548;

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A413A;

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-6-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A413B;

(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A416A;

(2,3-dihidro-benzofuran-5-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A416B;

(2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1549;

(2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A419A;

(2,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A419B;

ES 2 277 271 T3

- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A422A;
- (2-metil-5-fenil-furan-3-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A422B;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A428A;
- benzo[1,3]dioxol-5-ilamida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A428B;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A425A;
- (3,4,5-trimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A425B;
- (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A431A;
- (3,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A431B;
- (3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A434A;
- (3,5-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A434B;
- (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A437A;
- (3,5-dimetil-isoxazol-4-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A437B;
- (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A440A;
- (3-cloro-4-metoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A440B;
- tiofen-3-ilamida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A443A;
- tiofen-3-ilamida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A443B;
- (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A446A;
- (4-difluorometoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A446B;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A449A;
- (4-dimetilamino-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A449B;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A452A;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A452B;
- (4-acetil-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A454A;

ES 2 277 271 T3

(4-acetil-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo [3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A454B;

benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A457A;

benzo[1,2,5]tiadiazol-4-ilamida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A457B;

(4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A460A;

(4-metoxi-2-metil-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A460B;

(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A463A;

(5-cloro-2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A463B;

(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A466A;

(5-metil-2-trifluorometil-furan-3-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A466B;

(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A469A;

(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A469B;

(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido endo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A472A;

(6-fluoro-4H-benzo[1,3]dioxin-8-il)-amida del ácido exo-3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A472B;

éster etílico del ácido endo-3-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo [3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A475A;

éster etílico del ácido exo-3-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1] octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A475B;

éster metílico del ácido endo-4-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo [3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A478A;

éster metílico del ácido exo-4-[(3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo [3.2.1]octano-8-carbonil)-amino]-benzoico, Compuesto A478B;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-piperidin-4-il-metil]-fenil}-urea, Compuesto A365A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-2,6-dioxo-hexahidro-pirimidina-4-carbonil)-piperidin-4-il-metil]-fenil}-urea, Compuesto A365B;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-5-oxo-pirrolidina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A350A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[4-(2,2,2-trifluoro-acetil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1550;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-il)-acetil]-piperidin-4-il-metil}-fenil)-urea, Compuesto A1551;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, isómero (R), Compuesto A313A;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-cloro-fenil)-propionil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, isómero (S), Compuesto A313B;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(2-furan-2-il-2-oxo-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A1552;
- 1-{4-[1-(3-1H-Benzimidazol-2-il-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1553;
- 10 N-[(R)-2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A374A;
- N-[(S)-2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-1-metil-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A374B;
- 15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A258A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A258B;
- 20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A254A;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-4-oxo-2-fenil-pentanoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A254B;
- 25 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1554;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-3-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1555;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-3H-imidazol-4-il-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1556;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-5-oxo-tetrahidro-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A192B;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-pirazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1557;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A363A;
- 45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-2,3-dihidro-1H-indol-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A363B;
- 1-{4-[1-(4-Aminometil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1558;
- 50 4-Amino-N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxoetil]-benzamida, Compuesto A1559;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(R)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-acetil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil)-urea, Compuesto A353A;
- 55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(S)-2,5-dioxo-imidazolidin-4-il]-acetil}-piperidin-4-ilmetil)-fenil)-urea, Compuesto A353B;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(N-metil-guanidino)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1560;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A1561;
- 65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C36H43N5O2, 577,34, 578,34, M+H, 3,63, Compuesto A255A;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-2-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, C₃₆H₄₃N₅O₂, 577,34, 578,34, M+H, 3,63, Compuesto A255B;

5 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-oxo-3-fenil-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1562;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-oxo-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1563;

10 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-((R)-ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A272A;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-((S)-ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A272B;

15 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((R)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A195A;

20 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-((S)-1,2,3,4-tetrahidro-naftaleno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A195B;

1-{4-[1-(2-Benzo[1,3]dioxol-5-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1564;

25 1-{4-[1-(2-Benzo[b]tiofen-3-il-2-oxo-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1565;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-oxo-2-(3-fenil-isoxazol-5-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1566;

30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metanosulfonil-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1567;

35 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-oxo-2-piridin-4-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1568;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-il)-2-oxoetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1569;

40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(5-metil-3-fenil-isoxazol-4-il)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1570;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-oxo-2-(5-piridin-2-il-tiofen-2-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1571;

45 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1572;

50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1573;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(3-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1574;

55 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-oxo-2-piridin-3-il-etil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1575;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-difluorometoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1576;

60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-oxo-2-(4-trifluorometoxi-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1577;

65 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1578;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzo[1,2,5]oxadiazol-5-il)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1579;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-oxo-2-(2-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-6-il)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1580;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-oxo-2-(4-pirrolidin-1-il-fenil)-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1581;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-dietilamino-fenil)-2-oxo-etil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A1582;
- éster etílico del ácido 5-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-acetil]-isoxazol-3-carboxílico, Compuesto A1583;
- (2,4-dimetoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1584;
- (4-trifluorometoxi-fenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1585;
- éster 1,1-dioxo-1H-imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-ilmetílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1586;
- éster 1,1-dioxo-1H-1-(imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-ilmetílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1587;
- éster 1,1-dioxo-1H-imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-ilmetílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1588;
- éster 1,1-dioxo-1H-imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-ilmetílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1589;
- éster 1,1-dioxo-1H-imidazo[2,1-b]benzotiazol-2-ilmetílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1590;
- éster 2-metoxi-fenílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1591;
- éster 2-metoxi-fenílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1592;
- éster 2-metoxi-fenílico del ácido 4-(2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1593;
- éster 2-metoxi-fenílico del ácido 3-(4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1594;
- éster 2-metoxi-fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1595;
- éster 4-metoxycarbonil-fenílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1596;
- éster 4-metoxycarbonil-fenílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1597;
- éster 4-metoxycarbonil-fenílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1598;
- éster 4-metoxycarbonil-fenílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1599;
- éster 4-metoxycarbonil-fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1600;
- éster 4-metoxi-fenílico 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1601;
- éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1602;

ES 2 277 271 T3

éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1603;

5 éster 4-metoxi-fenílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1604;

éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1605;

10 éster bencílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1606;

éster bencílico del ácido 4-{3-(3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido)-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1607;

15 éster bencílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1608;

20 éster bencílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1609;

éster bencílico del ácido 4-(4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-piperidina-1-carboxílico (4,8 mg), C₃₅H₄₁N₅O₃, 580,31, M+H, 3,75, Compuesto A1610;

25 éster ciclopentílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1611;

éster ciclopentílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1612;

30 éster ciclopentílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1613;

35 éster ciclopentílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1614;

éster ciclopentílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1615;

40 éster ciclopentílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1616;

éster etílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1617;

45 éster etílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1618;

50 éster etílico del ácido 3-(4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil)-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1619;

éster etílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1620;

55 éster isobutílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1621;

éster isobutílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1622;

60 éster isobutílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1623;

65 éster isobutílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1624;

éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (6 mg), C₃₂H₄₃N₅O₃, 546,33, M+H, 3,78, Compuesto A1625;

ES 2 277 271 T3

- éster p-tolílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1626;
- 5 éster p-tolílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1627;
- éster p-tolílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1628;
- 10 éster p-tolílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1629;
- éster p-tolílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1630;
- 15 éster fenílico del ácido 3-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1631;
- éster fenílico del ácido 4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1632;
- 20 éster fenílico del ácido 4-{2-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1633;
- éster fenílico del ácido 3-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carboxílico, Compuesto A1634;
- 25 éster fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1635;
- 30 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636;
- 1-[4-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea (8 mg), C₂₉H₃₇N₅O₂, 487,65, 488,27, M+H, 3,52, Compuesto A1637.
- 35 1-{3-[1-(benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1638;
- 40 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piperidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1639;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-metil-piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0332 g), C₃₆H₄₂N₆O₂, 590,78, 591,3, M+H, 3,25, Compuesto A1640;
- 45 (1-acetil-3-oxo-3-fenil-propenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (21 mg), C₃₉H₄₄N₆O₄, 660,82, 661,36, M+H, 3,95, Compuesto A1641;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (0,0126 g), C₃₆H₄₁N₅O₃, 591,76, 592,26, M+H, 3,70, Compuesto A1642;
- 50 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[8-(2,4-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (1,5 mg), C₃₈H₄₅N₅O₄, 635,81, 636,31, M+H, 3,61, Compuesto A1643;
- 55 éster (1R,2S,5R)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico (9,7 mg), C₃₈H₅₃N₅O₃, 627,88, 628,39, M+H, 4,35, Compuesto A1644;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-oxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea (45 mg), C₃₃H₃₈N₆O₃, 566,30, 567,28, M+H, 3,34, Compuesto A1645;
- 60 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-{1-[2-(2,5-dimetoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea (0,001 g), C₃₇H₄₅N₅O₄, 623,80, 624,3, M+H, 3,65, Compuesto A1646;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(2,5-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea (0,0421 g), C₃₈H₄₅N₅O₄, 635,81, 636,28, M+H, 3,28, Compuesto A1647.
- 65

*Procedimientos de prueba in vitro e in vivo**1. Efectos inhibidores de los compuestos contra p38 en un ensayo de cascada nuevo*

Los compuestos de la invención se ensayaron en un ensayo diseñado para identificar compuestos que interactúan de manera preferencial con la enzima inactiva. En este nuevo ensayo de “cascada”, el compuesto se incubó con p38 inactiva antes de la adición de MKK-6 (activador en dirección 5'), sustrato (ATF-2) y ATP. Teóricamente, los compuestos que interactúan con la enzima inactiva serían más selectivos y, tal vez, demostrarían márgenes de seguridad mejorados comparados con los compuestos ATP competitivos.

El ensayo homogéneo de fluorescencia con resolución en tiempo (HTRF) midió la fosforilación de la proteína del factor de transcripción de activador humano (ATF)-2 por la siguiente activación de P38 por MKK-6 y se realizó en un formato de placas de 384 pocillos. La P38 murina inactiva N-terminal marcada con His6 (concentración final 20 nM) se incubó con el compuesto (en 1% dimetil sulfóxido, DMSO) durante 30 minutos en el tampón de ensayo de cinasa (HEPES, pH 8,0, que contenía NaCl 0,15 M, MgCl₂ 10 mM, ditiotretol 2 mM, 5% glicerol, 0,01% Triton X-100, 0,10% γ -globulinas). Se añadieron luego MKK-6 de ratón marcada con MBP (concentración final 50 nM), ATF-2 marcada con GST (concentración final 200 nM) y ATP (concentración final 50 μ M) y la incubación continuó durante 90 min. p38, MKK-6 y ATF-2 se prepararon en el Protein Production Group, Aventis Pharmaceuticals. El anticuerpo anti-GST marcado con XL665 (Cis Bio International) y el anticuerpo anti-fosfo-ATF2 marcado con criptato (Cis Bio International) se añadieron luego para generar la señal específica proporcional a la fosforilación del sustrato. La proximidad del complejo de anticuerpo anti-GST marcado con XL665/GST-ATF2 fosforilado y el anticuerpo anti-fosfo-ATF2 marcado con criptato produce una transferencia de fluorescencia del criptato al XL665. La señal de fluorescencia resultante se leyó entonces en un equipo LJI Acquest ajustado en modo multimétodo, usando un filtro de fluorescencia ($E_x = 360$ nm, $E_m = 615/665$ nm) con espejo dicróico de UV (Tiempo de integración: 300000 μ s). Los resultados se exponen como valores CI_{50} . Los compuestos se ensayaron durante el intervalo de concentración de 3×10^{-10} M a 3×10^{-5} M.

1.1 Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de cascada de p38 a concentraciones dentro del intervalo de 0,3 nanomolares a 10000 nanomolares. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de cascada de p38 a concentraciones dentro del intervalo de 0,3 nanomolares a 500 nanomolares. Los compuestos especialmente preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de cascada de p38 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 100 nanomolares.

2. Efectos inhibidores de los compuestos sobre p38 α murina en un ensayo estándar

Los compuestos de la invención se ensayaron en un ensayo convencional contra p38 pre-activada. La actividad de la enzima p38 murina se determinó midiendo la incorporación del γ -fosfato de ATP a ATF-2.

Se recubrió ATF-2 humano marcado con GST (50 μ g/ml) en placas de 96 pocillos. Se añadió luego tampón de ensayo (tampón Hepes 25 mM, pH 7,7 que contenía cloruro de magnesio 25 mM, ditiotretol 2 mM, ortovanadato de sodio 1mM y ATP 100 μ M) a cada pocillo. Los compuestos se disolvieron en DMSO (100%) y se añadieron al tampón de ensayo para producir una concentración de DMSO final de 0,3%. Se añadió luego p38 murina (CalBiochem Catálogo # 506122; 40 ng/ml) y el ensayo continuó durante 1 hora.

Se cuantificó el ATF-2 fosforilado usando un anticuerpo primario ATF-2 fosfoespecífico anti-humano de conejo (treonina 71) (Cell Signaling, Catálogo # 9221B) seguido de un anticuerpo secundario anti-IgG de conejo marcado con europio N¹ de oveja (Perkin Elmer Life Sciences Catálogo # AD0105) y la adición de la disolución DELFIA (Perkin Elmer Life Sciences) resultante.

La fluorescencia se midió usando un contador HTS de marcas múltiples Wallac Victor² 1420 (Perkin Elmer Life Sciences). Los resultados se exponen como valores CI_{50} . Los compuestos se ensayaron durante el intervalo de concentración de 3×10^{-10} M a 3×10^{-5} M.

2.1 Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de p38 murina a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 50000 nanomolares. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de p38 murina a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 500 nanomolares. Los compuestos especialmente preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en el ensayo de p38 murina a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 100 nanomolares.

3. Efectos inhibidores de los compuestos sobre la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en células THP-1

Los efectos de los compuestos sobre la producción de TNF-alfa estimulada por lipopolisacáridos (LPS) en los monocitos humanos de la proteína Tamm-Horsfall (THP)-1 se examinaron de la siguiente manera.

3.1. Preparación de células THP-1

Se mantuvieron células THP-1 no diferenciadas en RPMI 1640 con Glutamax I que contenía β -mercaptoetanol ($50 \mu\text{M}$) y suero de ternero fetal (FCS-10%) a densidades de aproximadamente 1×10^6 células por ml. Para incubaciones con y sin reactivos de ensayo, las células se sembraron en las densidades indicadas bajo condiciones deprivadas de suero (1% FCS). Los compuestos se disolvieron en dimetilsulfóxido (DMSO-100%) y se incubaron con las células para producir una concentración de DMSO final de 0,3%. Las muestras de células de control y no tratadas se incubaron con DMSO (0,3%).

3.2. Medición de la liberación de TNF-alfa por monocitos

Se incubaron células THP-1 (1×10^6 células/ml, volumen total $150 \mu\text{l}$) en medio de cultivo durante 1 hora (5% CO_2 , 37°C) con medio nuevo que contenía los compuestos o el vehículo (0,1-0,3% dimetilsulfóxido). Se añadió luego LPS ($20 \mu\text{g/ml}$) a las células y la incubación continuó durante otras 18 horas. Los sobrenadantes celulares se pasaron a placas de 96 pocillos para conservación a -20°C .

Las concentraciones de TNF-alfa en sobrenadantes celulares se cuantificaron por ELISA de sandwich. En síntesis, las placas de ELISA se recubrieron durante toda la noche con $2 \mu\text{g/ml}$ de anticuerpo TNF-alfa antihumano de ratón en tampón de bicarbonato (pH 9,9). Después de lavar los pocillos con tampón de lavado (0,05% (v/v) Tween en PBS) y de bloquear los sitios no ocupados (1% BSA en tampón de lavado), las muestras de sobrenadantes de monocitos o estándares de TNF-alfa humano recombinantes se añadieron a los pocillos correspondientes de la placa de ELISA en una dilución de 1:10. El anticuerpo TNF-alfa anti-humano policlonal de conejo biotinilado ($3 \mu\text{g/ml}$) se usó como el segundo anticuerpo y se utilizó estreptavidina-peroxidasa de rábano picante como el anticuerpo de detección. El sustrato de peroxidasa es 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) en presencia de peróxido de hidrógeno.

Las concentraciones de $\text{TNF}\alpha$ en los sobrenadantes del control y de las incubaciones de monocitos estimulados con LPS se calcularon por interpolación de una curva estándar (log/log) (0,125-16 ng/ml) equipada con Excel Fit que usa el software Activity Base. Los compuestos se ensayaron dentro del intervalo de concentraciones de 1×10^{-9} M a 1×10^{-6} M.

3.3 Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en el ensayo de células THP-1 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 50000 nanomolares. Los compuestos preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en el ensayo de células THP-1 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 500 nanomolares. Los compuestos especialmente preferidos dentro del alcance de la invención producen 50% de inhibición en la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en el ensayo de células THP-1 a concentraciones dentro del intervalo de 10 nanomolares a 100 nanomolares.

4. Efectos inhibidores de los compuestos sobre la liberación de TNF-alfa inducida por LPS en sangre completa humana

Se obtuvo sangre humana de donantes en tubos Vacutainer heparinizados y tubos divididos en alícuotas en placas de microtitulación ($125 \mu\text{l/pocillo}$). Los compuestos ($50 \mu\text{l}$) se incubaron con la sangre completa durante 1 hora antes de añadir el lipopolisacárido (LPS 10 ng/ml , $75 \mu\text{l}$), y las incubaciones (volumen total $250 \mu\text{l}$) continuaron durante 5 h. Al final de la incubación, se eliminó la sangre completa y se centrifugó a 2000 RPM durante 5 minutos. Se midieron el TNF-alfa y la IL-1-beta en plasma por ELISA (kits Biosorce) según lo recomendado por el fabricante. Los valores para el TNF-alfa se calcularon a partir de una curva estándar de TNF-alfa humano recombinante. Los resultados se exponen como valores CI_{50} . Los compuestos se ensayaron durante el intervalo de concentración de 1×10^{-9} M a 1×10^{-5} M.

5. Efectos inhibidores de los compuestos sobre los niveles de TNF-alfa en suero en ratas inoculadas con LPS

5.1 Tratamiento de animales y medición de TNF-alfa murino

A ratas macho Sprague Dawley [7-10 semanas de vida o 10-12 semanas de vida (peso 150-200 g) de Harlan, EE. UU.] en grupos de 6 o más, se les administran los compuestos por vía oral o intravenosa ($1,0$ a 30 mg/kg , 0,5-8 horas) suspendidos en 0,5% metilcelulosa que contiene 0,2% Tween-80 (o un vehículo adecuado para administración i.v.). Los animales se inoculan luego con una dosis iv de $40 \mu\text{g/rata}$ de LPS en $0,2 \text{ ml}$ de disolución salina al 0,9%, usualmente 30 minutos después de la administración del compuesto. Noventa minutos después de la inyección i.v. de LPS, cada rata es anestesiada por inhalación de isoflurano. A cada rata se le extrae sangre por punción cardíaca y se sacrifican por dislocación cervical. La sangre se deja coagular, luego se centrifuga a 4000-5000 g durante 5 minutos,

y se toma el suero para análisis de TNF-alfa. Los niveles de TNF-alfa se miden usando un kit ELISA de TNF-alfa de rata existente en el mercado, adquirido de R & D Systems (Cat. No. RTA00), según lo recomendado por el fabricante. Los valores para el TNF-alfa se calculan a partir de una curva estándar de TNF-alfa de rata recombinante.

5 5.2 Resultados

Los compuestos dentro del alcance de la invención inhiben la liberación de TNF-alfa en ratones expuestos a LPS hasta 90% en dosis de 3 mg/kg a 30 mg/kg.

10 6. Efectos inhibidores de los compuestos en síntomas patológicos de artritis inducida por colágeno (CIA) del tipo II en ratas

Se disolvió Colágeno nasal bovino del Tipo II (Elastin Products) en 0,45 μ m de ácido acético 0,01 M filtrado al vacío y se agitó a 4°C durante toda la noche para una concentración final de 2 mg/ml. Se llevaron 10 ml de Adyuvante de Freund Incompleto (Difco) hasta 4°C en un ambiente frío. Se añadieron gota a gota 10 ml de disolución de colágeno/ácido acético mientras se mezclaba a baja velocidad con un Homogeneizador PowerGen (Fisher). La emulsión resultante se mezcló a alta velocidad durante un minuto, se dejó volver a 4°C y se mezcló a alta velocidad durante un minuto más. La concentración de colágeno final fue de 1 mg/ml.

Se usaron ratas hembra Lewis (Charles River) que pesaban 140-160 g. Se rasuró la piel en la base del rabo y se pasó un hisopo con alcohol en el área. Usando una aguja 25G y una jeringa de vidrio, se inyectaron 0,4 ml de emulsión de colágeno por vía intradérmica en la base del rabo en el Día 0 y nuevamente en el Día 7.

Grupos de por lo menos 10 ratas cada uno se administraron oralmente los compuestos típicamente suspendidos en vehículo de 0,5% metilcelulosa (Sigma)/0,2% Tween-80 (Acros Organics) dos veces al día desde el Día 6 al Día 21. A los grupos de control se les administró 3 mg/kg Leflunomida (Aventis) suspendida en vehículo una vez al día, o 10 ml/kg de vehículo solamente, dos veces al día.

El ancho del tobillo, medido usando calibradores digitales (Electronix Express), y los pesos corporales individuales se registraron 2-3 veces por semana desde el Día 6 hasta el Día 21. El plasma y/o suero sanguíneo se tomó una hora después de la dosis final del Día 21. Los animales se sacrificaron luego y se extirparon sus tobillos/garras usando una guillotina, se pesaron y se conservaron en formalina para el análisis histológico subsiguiente. Los compuestos se ensayaron en dosis de 1-30 mg/kg (una o dos veces al día).

35 7. Efectos inhibidores *in vitro* de los compuestos sobre la fosforilación de HSP27 humana

Los efectos de los compuestos sobre la fosforilación de la Proteína de Choque Térmico (HSP)-27 en células THP-1 estimuladas por LPS se examinaron de la siguiente manera:

40 7.1 Preparación de células THP-1

Las células THP-1 se mantuvieron como se describió para el ensayo de TNF-alfa (1.1.).

45 7.2 Medición de fosforilación de HSP27

Se incubaron células THP-1 (1×10^6 células/ml, volumen total 1 ml) en medio de cultivo durante 1 hora (5% CO₂, 37°C) con medio nuevo que contenía los compuestos (0,0001-30 μ M) o el vehículo (0,1% DMSO). Se añadió luego LPS (20 μ l/ml) a las células (excepto a la muestra celular no tratada) y la incubación continuó durante otros 20 minutos. Las células se recogieron, se centrifugaron y se lavaron con tampón PBS enfriado con hielo (sin Ca²⁺ ni Me²⁺). Los lisados celulares se prepararon con tampón de lisis 1x (Promega Catálogo # E153A) para conservación a -20°C.

La fosforilación de HSP27 se determinó por quimiluminiscencia mejorada por inmunotransferencia (ECL-Amersham)). En síntesis, los lisados celulares se sometieron a electroforesis en 12% geles de Tris-glicina y se transfirieron a membranas de nitrocelulosa. Las membranas se pasaron luego a una sonda con anticuerpo primario antifosfo-HSP27 de conejo (ser82) y anticuerpo secundario anti-conejo conjugado a peroxidasa de rábano picante. Después de la adición del reactivo de detección ECL, la película se reveló y se cuantificó la inmunorreactividad de p-HSP27 por densitometría.

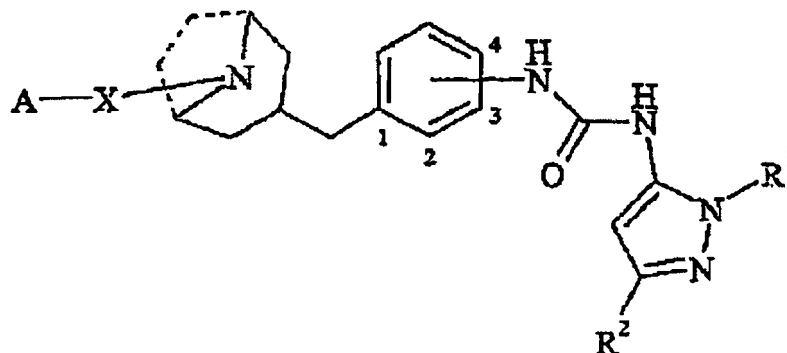
ES 2 277 271 T3

Resultados

Compuesto	p38 de ratón (nM)	células THP 1 (nM)	HSP-27 (nM)
Ejemplo 3	216	10,6	27
Ejemplo 1	229,5	15,5	
Ejemplo 2	500	83	
Ejemplo 4	1173	79,5	
Ejemplo 5	6750	5110	

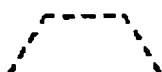
REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que



es un puente etileno opcional;

R^1 es alquilo, cicloalquilo, arilo o arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino, o R^1 es piridilo o piridilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino;

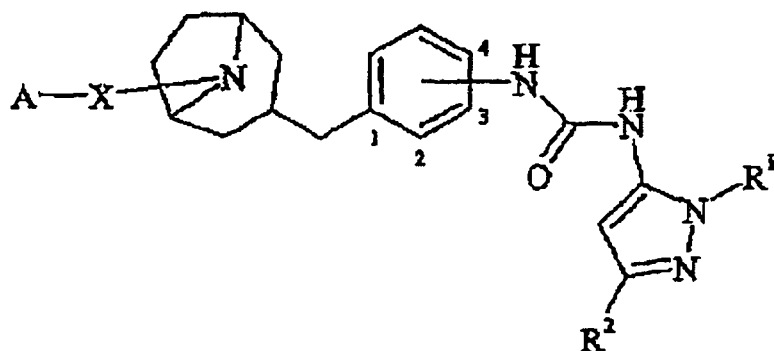
R^2 es alquilo opcionalmente sustituido, alcoxialquilo, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, arilalquilo, o R^2 es arilalquilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo y alcoxi;

X es $-C(O)-$, $-C(O)-CH_2-$, $-S(O)_2-$ o $-NHC(O)-$; y

A es alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, arilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, cicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxi opcionalmente sustituido, cicloalquilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroariloxi opcionalmente sustituido, heteroariloxialquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxialquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquiloxialquilo opcionalmente sustituido; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

2. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (II):

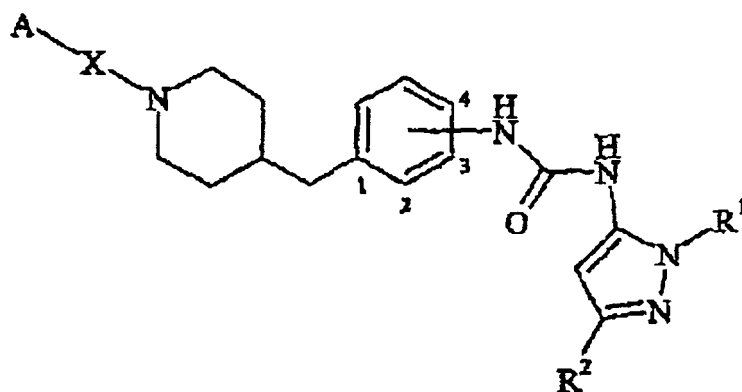


Fórmula (II)

en la que A, X, R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

3. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (III):

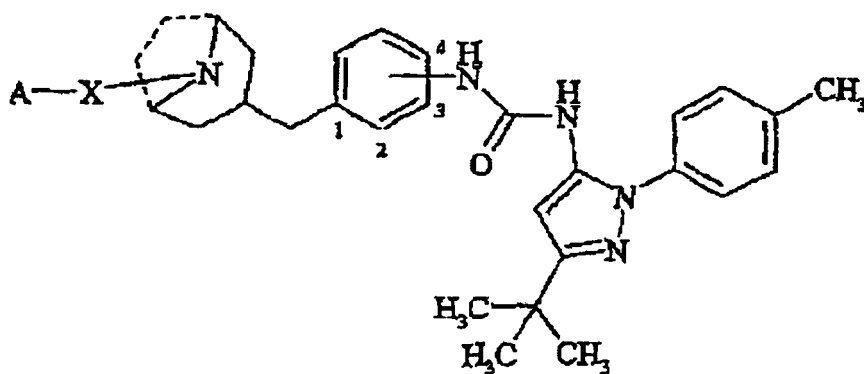


Fórmula (III)

en la que A, X, R¹ y R² son como se definió en la reivindicación 1; o

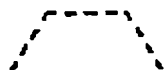
un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

4. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (IV):



Fórmula (IV)

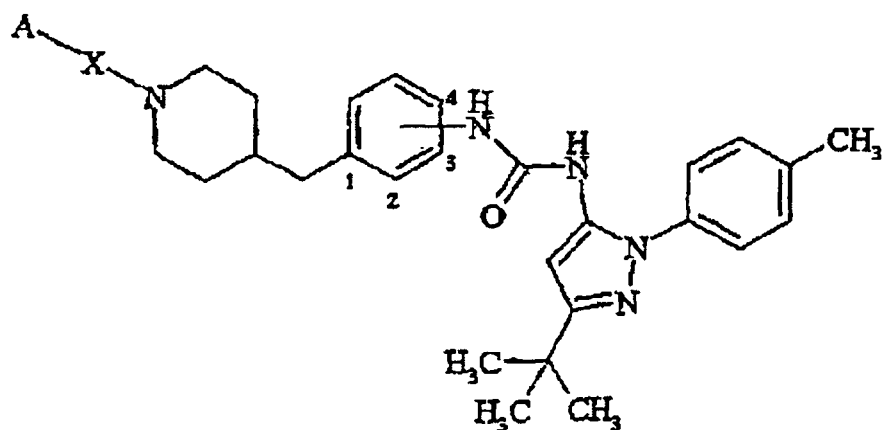
en la que



A y X son como se definió en la reivindicación 1; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

5. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (V):

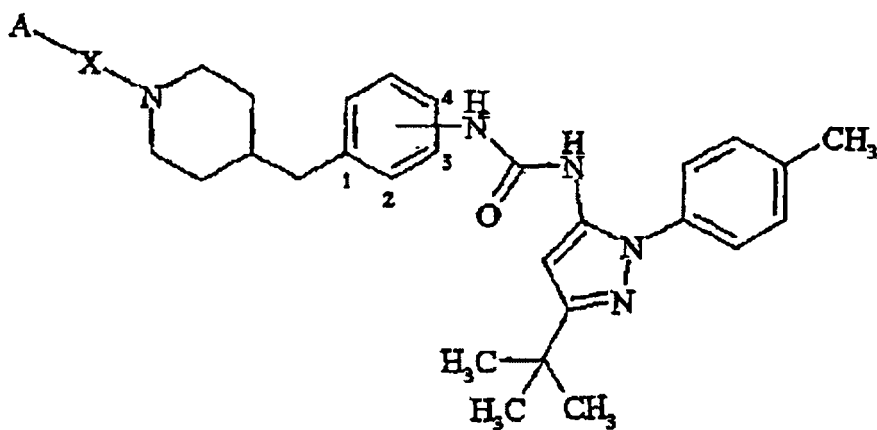


Fórmula (V)

en la que A y X son como se definió en la reivindicación 1; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

6. Un compuesto según la reivindicación 1 de Fórmula (VI):



Fórmula (VI)

en la que A y X son como se definió en la reivindicación 1; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

ES 2 277 271 T3

7. Un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en la que X es $-C(O)-$.

8. Un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en el que X es $-C(O)-CH_2-$.

9. Un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en el que X es $-S(O)_2-$.

10. Un compuesto según la reivindicación 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en el que X es $-NHC(O)-$.

11. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $-CO-$, y A es alquenilo opcionalmente sustituido, alcoxi opcionalmente sustituido, alcoxialquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, alquinilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, arilalcoxi opcionalmente sustituido, ariloxi opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquenilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilalquilo opcionalmente sustituido, cicloalquiloxi opcionalmente sustituido, heteroarilo opcionalmente sustituido, heteroarilalquilo opcionalmente sustituido, heteroarilalcoxi opcionalmente sustituido, heterocicloalquilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilalquilo opcionalmente sustituido.

12. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $-C(O)-CH_2-$, y A es arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

13. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $-S(O)_2-$, y A es alquenilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

14. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que X es $-NHC(O)-$, y A es alquenilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

15. Un compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que X es $-CO-$, y A es alcoxialquilo opcionalmente sustituido, alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido, arilalquilo opcionalmente sustituido, ariloxialquilo opcionalmente sustituido, cicloalquilo, heteroarilo opcionalmente sustituido o heterocicloalquilo opcionalmente sustituido.

16. Un compuesto según la reivindicación 15, en el que A es 4-acetoximetilfenilo, acetilaminometilo, 3-acetilaminofenilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 6-amino-piridin-3-ilo, benzoilaminometilo, benzofuran-2-ilo, benciloxi, 5-cloro-6-hidroxi-piridin-3-il, 2-cloro-4-metansulfonilfenilo, 2-cloro-piridin-3-ilo, 5-clorotiofen-2-ilo, 3-(ciano-metil-metil)-fenil, 2,4-difluorobencilo, 4-difluorometoxifenilo, 4,5-dihidrobenzofuran-6-ilo, 2,3-dimetoxifenilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2,4-dimetoxifenilo, 2,6-dimetoxipiridin-3-ilo, 2,5-dimetilfuran-3-ilo, 4,6-dimetilpirimidin-2-ilo, 2,4-dimetiltiazol-5-ilo, 2-fluorobencilo, furan-2-ilo, furan-3-ilo, 4-hidroximetilfenilo, 6-hidroxipiridin-3-ilo, indol-5-ilo, indol-6-ilo, isobutoxi, 2-isopropil-5-metil-ciclohexiloxi, 4-metoxibencilo, metoxi-metilo, metoxicarboniletilo, 4-metoxicarbonilfenoxi, 4-metoxifenoxi, (metoxi)-(fenil)-metilo, 4-metoxi-tiofen-3-ilo, 5-metoxi-2-(1,1,1-trifluoroetoxi)-fenilo, metilo, 3-metil-benzofuran-2-ilo, 1-metil-ciclopropilo, 2-metilfuran-3-ilo, 3-metilfuran-2-ilo, 2-metil-4-metoxifenilo, 6-metil-piridin-2-ilo, 2-metil-piridin-3-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 5-metiltiofen-2-ilo, [1,8]naftiridin-2-ilo, 4-oxazol-5-il-fenilo, 4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-ilo, piperidina-3-ilo, 2-fenoxi-etilo, pirazin-2-ilo, piridin-2-ilo, piridin-3-ilo, piridin-4-ilo, 2-piridin-3-il-tiazol-4-ilo, 2-piridin-4-il-tiazol-4-ilo, quinolin-6-ilo, [1,2,3]tiadiazol-4-ilo, tiofen-3-ilo o 2,4,6-trimetoxifenilo.

17. Un compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que X es $-S(O)_2$ y A es alquilo opcionalmente sustituido, arilo opcionalmente sustituido o heteroarilo opcionalmente sustituido.

18. Un compuesto según la reivindicación 17, en el que A es metilo, 2,5-dimetoxifenilo, 2-metoxi-5-metilfenilo y 4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-ilo.

19. Un compuesto según la reivindicación 5 ó 6, en el que X es $-NHC(O)-$ y A es alquenilo opcionalmente sustituido.

20. Un compuesto según la reivindicación 5, en el que X es $-NHC(O)-$ y A es 1-acetil-3-oxo-3-fenil-propenilo.

21. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^1 es arilo sustituido con uno o más sustituyentes seleccionados entre alquilo, alcoxi y amino.

22. Un compuesto según cualquier reivindicación precedente, en el que R^2 es alquilo.

23. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A16;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A28;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A32;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A34;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A42;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(2-fluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil)-fenil)-urea, Compuesto A43;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A59;

N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A88;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A120;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A123;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A137;

N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A163;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A170;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A173;

éster metílico del ácido 4-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-4-oxo-butírico, Compuesto A174;

N-[2-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A179;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A181;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(2,4-difluoro-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A217;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A219;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A220;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A256;

1-{4-[1-(3-Amino-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A283;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A289;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A290;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-fenoxi-propionil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A292;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A294;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-cloro-6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A326;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(5-metil-pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A327;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-[1-(6-hidroxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A333;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A334;
- éster 4-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A336;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxo-4,5,6,7-tetrahidro-benzofuran-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A342;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A352;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A361;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A364;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A367;
- N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-acetamida, Compuesto A375;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A377;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A386;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A608;
- N-[3-(3-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-8-aza-biciclo[3.2.1]octano-8-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A707;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(4-metil-3,4-dihidro-2H-benzo[1,4]oxazina-7-sulfonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A880;
- éster 4-metoxi-fenílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1605;
- éster bencílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1610;
- éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1625;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636;

ES 2 277 271 T3

1-[4-(1-acetil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1637;

1-{3-[1-(benzofuran-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1638;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(piperidina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1639;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[8-(6-metil-piridina-2-carbonil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1640;

(1-acetil-3-oxo-3-fenil-propenil)-amida del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1641;

éster (1R,2S,SR)-2-isopropil-5-metil-ciclohexílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1644; y

1-[4-(1-Acetil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A1648; o

un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

24. Un compuesto según la reivindicación 1, seleccionado del grupo que consiste en:

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-((S)-2-metoxi-2-fenil-acetil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A4;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-([1,2,3]tiadiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A6;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A21;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4,6-trimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A24;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A27;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A28;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A29;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-4-metanosulfonil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A40;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A42;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A45;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A52;

N-[3-(4-{3-[3-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-fenil]-acetamida, Compuesto A88;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(3-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil)-urea, Compuesto A92;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A95;

1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A99;

ES 2 277 271 T3

- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A118;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-2-metil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A120;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(4-metoxi-tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A123;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-cloro-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A131;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-[5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A132;
- 1-(5-terc-Butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(5-metil-tiofeno-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A137;
- éster 4-(4-{3-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A148;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1-metil-ciclopropanocarbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A206;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,3-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A212;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A218;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,4-dimetil-tiazol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A219;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A220;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A222;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,6-dimetoxi-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A224;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-3-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A225;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-piridin-4-il-tiazol-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A227;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-cloro-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A235;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A244;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metil-[1,8]naftiridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A249;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(pirazina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A256;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(ciano-metil-metil)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A272;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(furan-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A286;
- 1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(3-metil-furan-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A289;

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(tiofeno-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A294;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-oxazol-5-il-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A301;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-difluorometoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A306;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4-hidroximetil-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A315;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[2-(4-metoxi-fenil)-acetil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A319;

1-{4-[1-(6-amino-piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-urea, Compuesto A331A;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(6-metil-piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A334;

éster 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carbonil)-bencílico del ácido acético, Compuesto A336;

N-[2-(4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidin-1-il)-2-oxo-etil]-benzamida, Compuesto A352;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-5-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A361;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(1H-indol-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A362;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-4-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A364;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-(4-{1-[3-(4,6-dimetil-pirimidin-2-ilamino)-benzoil]-piperidin-4-ilmetil}-fenil)-urea, Compuesto A371;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-3-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A377;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(piridina-2-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A380;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(quinolina-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A386;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2,5-dimetoxi-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A564;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(2-metoxi-5-metil-bencenosulfonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A592;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-[4-(1-metanosulfonil-piperidin-4-ilmetil)-fenil]-urea, Compuesto A608;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[8-(2,3-dimetoxi-benzoil)-8-aza-biciclo[3.2.1]oct-3-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A786;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{2-[1-(2,4-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1113;

éster isobutílico del ácido 4-{4-[3-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-ureido]-bencil}-piperidina-1-carboxílico, Compuesto A1625;

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{3-[1-(2,5-dimetoxi-benzoil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1636; y

ES 2 277 271 T3

1-(5-terc-butil-2-p-tolil-2H-pirazol-3-il)-3-{4-[1-(4,5-dihidro-benzofuran-6-carbonil)-piperidin-4-ilmetil]-fenil}-urea, Compuesto A1642; o

5 un profármaco de éster, sal o solvato farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto; o un profármaco de éster de dicha sal o solvato.

25. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24, junto con un vehículo o excipiente farmacéuticamente aceptable.

10 26. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una afección que se puede aliviar con la administración de un inhibidor del TNF-alfa, que comprende una cantidad eficaz de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

15 27. Una composición farmacéutica para uso en el tratamiento de una afección que se puede aliviar con la administración de un inhibidor de p38 cinasa, que comprende una cantidad eficaz del compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24.

20 28. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección que se puede aliviar con la administración de un inhibidor de TNF-alfa.

29. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una afección que se puede aliviar con la administración de un inhibidor de p38 cinasa.

25 30. Uso según la reivindicación 28 ó 29 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del asma.

31. Uso según la reivindicación 28 ó 29 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación articular.

30 32. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del asma.

33. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la inflamación articular.

35 34. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la diabetes.

40 35. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la artritis.

36. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la retinopatía diabética.

45 37. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del infarto de miocardio.

38. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del cáncer.

50 39. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

55 40. Uso de un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 24 para la elaboración de un medicamento para el tratamiento del dolor inflamatorio o neuropático.

60

65