



(19)



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 318 343**

(51) Int. Cl.:

C07D 401/06 (2006.01)

C07D 403/06 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

C07D 405/14 (2006.01)

C07D 409/14 (2006.01)

C07D 471/08 (2006.01)

C07D 491/10 (2006.01)

A61P 35/00 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

(12)

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

(96) Número de solicitud europea: **04785388 .2**

(96) Fecha de presentación : **08.10.2004**

(97) Número de publicación de la solicitud: **1680415**

(97) Fecha de publicación de la solicitud: **19.07.2006**

(54) Título: **Derivados de pirrolidinil urea como inhibidores de la angiogénesis.**

(30) Prioridad: **09.10.2003 US 682497**

(45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
01.05.2009

(45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
01.05.2009

(73) Titular/es: **ABBOTT LABORATORIES**
Chad 0377/AP6A-1, 100 Abbott Park Road
Abbott Park, Illinois 60064-3500, US

(72) Inventor/es: **Haviv, Fortuna;**
Bradley, Michael, F. y
Sauer, Daryl, R.

(74) Agente: **Ungría López, Javier**

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 pirrolidinil urea como inhibidores de la angiogénesis.

5 **Campo técnico**

La presente invención se refiere a nuevos compuestos que tienen una actividad útil para el tratamiento de afecciones que surgen de o se agravan por la angiogénesis, composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos, el uso de los compuestos para fabricar medicamentos para usar en métodos de tratamiento, el uso de los compuestos para fabricar medicamentos para inhibir la angiogénesis y para tratar el cáncer.

Antecedentes de la invención

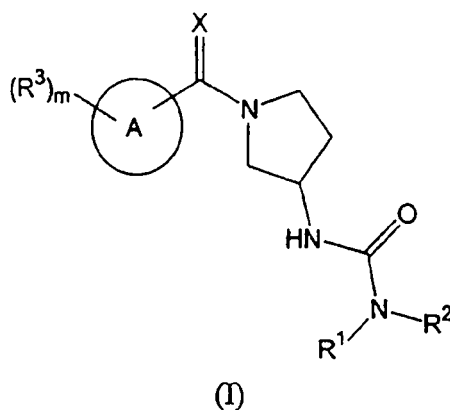
La angiogénesis es el proceso fundamental mediante el cual se forman nuevos vasos sanguíneos y es esencial para una diversidad de actividades corporales normales (tales como reproducción, desarrollo y cicatrización de heridas). Aunque el proceso no se entiende completamente, se cree que implica una interacción compleja de moléculas tanto que estimulan como que inhiben el crecimiento de células endoteliales, las células principales de los vasos sanguíneos capilares. En condiciones normales estas moléculas parecen mantener la microvasculatura en un estado inactivo (es decir, uno sin crecimiento capilar) durante periodos prolongados que pueden durar semanas o, en algunos casos, décadas. Sin embargo, cuando es necesario, tal como durante la cicatrización de heridas, estas mismas células pueden experimentar una proliferación rápida y renovarse en tan sólo cinco días.

Aunque la angiogénesis es un proceso altamente regulado en condiciones normales, muchas enfermedades (calificadas de “enfermedades angiogénicas”) están inducidas por una angiogénesis no regulada persistente. Expresado de otra manera, la angiogénesis no regulada puede causar una enfermedad particular directamente o agravar una afección patológica existente. Por ejemplo, el crecimiento y la metástasis de tumores sólidos han demostrado ser dependientes de la angiogénesis. Basándose en estos descubrimientos, existe una continua necesidad de compuestos que demuestren actividad antiangiogénica debido a su uso potencial en el tratamiento de diversas enfermedades como el cáncer.

Se conocen en la técnica compuestos que son inhibidores de la angiogénesis, por ejemplo, de los documentos WO A 99/61406 o WO A 03/068229.

Sumario de la invención

En su realización inicial, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

A se selecciona entre el grupo que consiste en piridazino, piridinilo, N-óxido de piridina, pirimidinilo, indol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazinilo, isoxazol-4-ilo y triazinilo;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxi, alcoxi-alquilo, alquilo, alquino, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, heterociclo, heterocicilalquilo, hidroxi-alquilo, (NR^AR^B)alquilo y (NR^AR^B)carbonilo; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco a siete miembros que contiene cero o un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los átomos restantes son carbonos; donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxi-alquilo, alcoxycarbonilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, alqueno, alquilcarbonilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)carbonilo, (cicloalquil)carbonilalquilo, etilendioxi, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclo, heterocicilalquilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilalquilo, hidroxi, hidroxi-alquilo, NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo y (NR^AR^B)carbonilo;

ES 2 318 343 T3

R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxialquilo, alcoxi-carbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, halo, haloalquilo, heterociclo, hidroxí, hidroxialquilo y nitro;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

m es 0-4; y

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxialquilo, alquilo, alquinilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo e hidroxialquilo. En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; y m, X, R¹, R² y R³ son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que X es O; y m, A, X, R¹, R² y R³ son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹, R² y R³ son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y (NR^AR^B)alquilo; y R^A y R^B son como se han definido en la fórmula (I).

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y (NR^AR^B)alquilo; y R^A y R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo e hidroxialquilo; y R² es arilalquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² es heterocicliclilalquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxialquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo y alquinilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cianoalquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en cianoalquilo, haloalquilo e hidroxialquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alqueno y alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilo, etilendioxí, heterociclilo, hidroxí y (NR^AR^B)carbonilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de oxígeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alcocarbonilalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo y heterocicliclilcarbonilalquilo.

En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos.

5 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ es alquilo; m es 1; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo.

10 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; y R¹ y R² son como se han definido en la fórmula (I).

15 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxilalquilo, alquilo y alquilsulfanilalquilo.

20 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilalquilo; y R² es arilalquilo.

25 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquileo y alquilo.

30 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilalquilo y heterociclilo.

35 En otra realización, la presente invención proporciona un compuesto de fórmula (I) en la que A es piridinilo; X es O; R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; m es 2; y R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo arilo.

40 En otra realización, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de fórmula (I) o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo terapéuticamente aceptable.

45 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, para preparar un medicamento para inhibir la angiogénesis en un paciente en necesidad reconocida de dicho tratamiento mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

50 En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo para preparar un medicamento para tratar el cáncer en un paciente en necesidad reconocida de dicho tratamiento mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz del mismo.

Descripción detallada de la invención

Como se usan en la presente memoria descriptiva, los siguientes términos tienen los significados indicados:

55 El término “alquenilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un doble enlace carbono-carbono.

60 El término “alcoxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “alcoxilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos alcoxi.

65 El término “alcoxicarbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo.

El término “alcoxicarbonilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxicarbonilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo.

ES 2 318 343 T3

El término “alquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de uno a doce átomos de carbono obtenido a partir de un hidrocarburo saturado de cadena lineal o ramificada. Los ejemplos de grupos alquilo incluyen, pero sin limitación, metilo, etilo, propilo, butilo, isobutilo, 1-metilpentilo y hexilo.

El término “alquilenilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo divalente obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos representativos de alquilenilo incluyen, pero sin limitación, $-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ y $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2-$.

El término “alquilcarbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo.

El término “alquilsulfanilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo unido al resto de molécula parental a través de un átomo de azufre.

El término “alquilsulfanilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilsulfanilo, como se ha definido en este documento, unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en este documento.

El término “alquinilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo de cadena lineal o ramificada de uno a doce átomos de carbono obtenido a partir de un hidrocarburo de cadena lineal o ramificada que contiene al menos un triple enlace carbono-carbono.

El término “arilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo fenilo, o a un sistema de anillos condensados, bicíclico o tricíclico, donde uno o más de los anillos es un grupo fenilo. Los sistemas de anillos condensados bicíclicos consisten en un grupo fenilo condensado con un grupo cicloalquenilo monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo fenilo. Los sistemas de anillos tricíclicos consisten en un sistema de anillos condensados bicíclico que está condensado con un grupo cicloalquenilo monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico u otro grupo fenilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar unidos al resto de molécula parental a través de cualquier átomo de carbono sustituible del grupo. Los ejemplos representativos de grupos arilo incluyen, pero sin limitación, antracenilo, azuleno, fluorenilo, indanilo, indenilo, naftilo, fenilo y tetrahidronaftilo. Los grupos arilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcóxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitro, $\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}}$, $(\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})\text{alquilo}$, $(\text{NR}^{\text{C}}\text{R}^{\text{D}})\text{carbonilo}$ y oxo.

El término “arilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos arilo. La parte alquilo del arilalquilo puede estar opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos hidroxilo.

El término “arilcarbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo.

El término “arilcarbonilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilcarbonilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo.

El término “ariloxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo arilo unido al resto de molécula parental a través de un átomo de oxígeno.

El término “carboxi”, como se usa en este documento, se refiere a $-\text{CO}_2\text{H}$.

El término “ciano”, como se usa en este documento, se refiere a $-\text{CN}$.

El término “cianoalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con al menos un grupo ciano.

El término “cicloalquenilo”, como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos no aromáticos que tiene de tres a diez átomos de carbono y de uno a tres anillos, donde al menos un anillo es un anillo de cinco miembros con un doble enlace, un anillo de seis miembros con uno o dos dobles enlaces, un anillo de siete u ocho miembros con uno a tres dobles enlaces o un anillo de nueve a diez miembros con uno a cuatro dobles enlaces. Los ejemplos de grupos cicloalquenilo incluyen, pero sin limitación, ciclohexenilo, octahidronaftalenilo y norbornilenilo.

El término “cicloalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un sistema de anillos saturados que tiene de tres a doce átomos de carbono y de uno a tres anillos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo incluyen, pero sin limitación, ciclobutilo, ciclopropilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo, biciclo(3.1.1)heptilo, adamantilo y biciclo[2.2.1]heptilo. Los grupos cicloalquilo de esta invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcóxicarbonilo, alquilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, nitro, $\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D}$, $(\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D})\text{alquilo}$, $(\text{NR}_\text{C}\text{R}_\text{D})\text{carbonilo}$ y oxo.

ES 2 318 343 T3

El término “(cicloalquil)alquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos cicloalquilo.

El término “(cicloalquil)carbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo cicloalquilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo.

El término “(cicloalquil)carbonilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo (cicloalquil) carbonilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo.

El término “etilendioxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo $-O(CH_2)_2O-$ en el que los átomos de oxígeno del grupo etilendioxi se unen al resto de molécula parental a través de un átomo de carbono para formar un espirociclo.

El término “formilo”, como se usa en este documento, se refiere a $-CHO$.

Los términos “halo” y “halógeno”, como se usan en este documento, representan F, Cl, Br e I.

El término “haloalcoxi”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alcoxi sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término “haloalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos, tres o cuatro átomos de halógeno.

El término “heterociclilo”, como se usa en este documento, se refiere a un anillo de tres, cuatro, cinco, seis o siete miembros, saturado, parcialmente insaturado o totalmente insaturado, aromático o no aromático, cíclico, en el que al menos un átomo se selecciona entre el grupo que consiste en oxígeno, nitrógeno y azufre.

El término “heterociclilo” también incluye sistemas bicíclicos en los que un anillo heterociclilo está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico o un grupo heterociclilo monocíclico adicional; y sistemas tricíclicos en los que un sistema bicíclico está condensado con un grupo fenilo, un grupo cicloalqueno monocíclico, un grupo cicloalquilo monocíclico o un grupo heterociclilo monocíclico adicional.

Los grupos heterociclilo de la invención se unen al grupo molecular parental a través de cualquier átomo de carbono o nitrógeno sustituible en el grupo. Los ejemplos de grupos heterociclilo incluyen, pero sin limitación, benzotienilo, 2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo, furilo, imidazolilo, indolinilo, indolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, morfolinilo, oxazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirazolilo, piridinilo, pirrolidinilo, pirrolipiridinilo, pirrolilo, tetrahidrofuranoilo, tiazolilo, tienilo y tiomorfolinilo. Los grupos heterociclilo de la presente invención pueden estar opcionalmente sustituidos con uno, dos, tres, cuatro o cinco sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alqueno, alcoxi, alcoxilalquilo, alcocarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, carboxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, formilo, halo, haloalcoxi, haloalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, nitró, $NR^C R^D$, $(NR^C R^D)$ alquilo, $(NR^C R^D)$ carbonilo y oxo. Los ejemplos de heterociclos sustituidos de la presente invención incluyen, pero sin limitación, 2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazolilo.

El término “heterociclilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos heterociclilo. La parte alquilo del heterociclilo puede estar opcionalmente sustituida con uno, dos o tres grupos hidroxilo.

El término “heterociclilcarbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo.

El término “heterociclilcarbonilalquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo heterociclilcarbonilo unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo.

El término “hidroxilo”, como se usa en este documento, se refiere a $-OH$.

El término “hidroxialquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo alquilo sustituido con uno, dos o tres grupos hidroxilo.

El término “ $NR^A R^B$ ”, como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R^A y R^B , que se unen al resto de molécula parental a través de un átomo de nitrógeno. R^A y R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alcoxilalquilo, alquilo, alquino, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo e hidroxialquilo.

El término “ $(NR^A R^B)$ alquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo $NR^A R^B$, como se ha definido en este documento, unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en este documento.

El término “ $(NR^A R^B)$ carbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo $NR^A R^B$, como se ha definido en este documento, unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en este documento.

ES 2 318 343 T3

El término “NR^CR^D”, como se usa en este documento, se refiere a dos grupos, R^C y R^D, que se unen al resto de molécula parental a través de un átomo de nitrógeno. R^C y R^D se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alqueno, alquilo y alquilcarbonilo.

El término “(NR^CR^D)alquilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR^CR^D, como se ha definido en este documento, unido al resto de molécula parental a través de un grupo alquilo, como se ha definido en este documento.

El término “(NR^CR^D)carbonilo”, como se usa en este documento, se refiere a un grupo NR^CR^D, como se ha definido en este documento, unido al resto de molécula parental a través de un grupo carbonilo, como se ha definido en este documento.

El término “nitro”, como se usa en este documento, se refiere a -NO₂.

El término “oxo”, como se usa en este documento, se refiere a =O.

El término “sulfonilo”, como se usa en este documento, se refiere a -SO₂-.

Los compuestos de la presente invención pueden existir como sales terapéuticamente aceptables. La expresión “sal terapéuticamente aceptable”, como se usa en este documento, se refiere a sales o formas zwitteriónicas de los compuestos de la presente invención que son solubles o dispersables en agua o en aceite, que son adecuadas para el tratamiento de enfermedades sin una toxicidad, irritación y respuesta alérgica indebidas; que se corresponden con una relación beneficio/riesgo razonable y son eficaces para su uso deseado. Las sales pueden prepararse durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos o por separado mediante la reacción de un grupo amino con un ácido adecuado. Las sales de adición de ácido representativas incluyen acetato, adipato, alginato, citrato, aspartato, benzoato, bencenosulfonato, bisulfato, butirato, canforato, canforsulfonato, digluconato, glicerofosfato, hemisulfato, heptanoato, hexanoato, formato, fumarato, clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, 2-hidroxietansulfonato, lactato, maleato, mesitilenosulfonato, metanosulfonato, naftilenosulfonato, nicotinato, 2-naftalenosulfonato, oxalato, pamoato, pectinato, persulfato, 3-fenilpropionato, picrato, pivalato, propionato, succinato, tartrato, tricloroacetato, trifluoroacetato, fosfato, glutamato, bicarbonato, para-toluenosulfonato y undecanoato. Además, los grupos amino en los compuestos de la presente invención pueden cuaternizarse con cloruros, bromuros y yoduros de metilo, etilo, propilo y butilo; sulfatos de dimetilo, dietilo, dibutilo y diamilo; cloruros, bromuros y yoduros de decilo, laurilo, miristilo y esterilo; y bromuros de bencilo y fenetilo. Los ejemplos de ácidos que pueden emplearse para formar sales de adición terapéuticamente aceptables incluyen ácidos inorgánicos tales como clorhídrico, bromhídrico, sulfúrico y fosfórico, y ácidos orgánicos tales como oxálico, maleico, succínico y cítrico.

Existen centros asimétricos en los compuestos de la presente invención. Estos centros se indican mediante los símbolos “R” o “S”, dependiendo de la configuración de los sustituyentes alrededor del átomo de carbono quiral. Debe entenderse que la invención abarca todas las formas isoméricas estereoquímicas, o mezclas de las mismas, que poseen la capacidad de inhibir la angiogénesis y/o tratar el cáncer. Pueden prepararse sintéticamente estereoisómeros individuales de los compuestos a partir de materiales de partida disponibles en el mercado que contienen centros quirales o mediante la preparación de mezclas de productos enantioméricos seguida de una separación tal como una conversión en una mezcla de diastereómeros, seguida de separación o recristalización, técnicas cromatográficas o separación directa de enantiómeros sobre columnas cromatográficas quirales. Los compuestos de partida de una estereoquímica particular se encuentran disponibles en el mercado o pueden prepararse y resolverse mediante procedimientos conocidos en la técnica.

Cuando es posible que, para el uso en terapia, las cantidades terapéuticamente eficaces de un compuesto de fórmula (I), así como de sales terapéuticamente aceptables del mismo, puedan administrarse como un producto químico sin procesar, es posible presentar el ingrediente activo como una composición farmacéutica. Por consiguiente, la invención proporciona adicionalmente composiciones farmacéuticas, que incluyen cantidades terapéuticamente eficaces de los compuestos de fórmula (I) o sales terapéuticamente aceptables de los mismos, y uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables. Los compuestos de fórmula (I) y las sales terapéuticamente aceptables de los mismos, son como se han descrito anteriormente. El vehículo(s), diluyente(s) o excipiente(s) deben ser aceptables en el sentido de ser compatibles con los otros ingredientes de la formulación y no perjudiciales para el destinatario de la misma. De acuerdo con otro aspecto de la invención, también se proporciona un proceso para la preparación de una formulación farmacéutica que incluye mezclar un compuesto de fórmula (I), o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

Las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitaria que contienen una cantidad predeterminada de ingrediente activo por dosis unitaria. Dicha unidad puede contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 1 gramo, preferiblemente de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 700 mg, más preferiblemente de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 100 mg de un compuesto de fórmula (I), dependiendo de la afección a tratar, la gravedad de la afección, el momento de administración, la vía de administración, la velocidad de excreción del compuesto empleado, la duración del tratamiento y la edad, sexo, peso y estado del paciente, o las formulaciones farmacéuticas pueden presentarse en formas de dosis unitarias que contienen una cantidad predeterminada de un ingrediente activo por dosis. Las formulaciones de dosificación unitaria preferidas son las que contienen una dosis o subdosis diaria, como se ha descrito anteriormente en este documento, o una fracción apropiada de la

ES 2 318 343 T3

misma, de un ingrediente activo. Además, dichas formulaciones farmacéuticas pueden prepararse por cualquiera de los métodos bien conocidos en la técnica farmacéutica.

5 Las formulaciones farmacéuticas pueden adaptarse para la administración por cualquier vía apropiada, por ejemplo, por vía oral, (incluyendo bucal o sublingual), rectal, nasal, tópica (incluyendo bucal, sublingual o transdérmica), vaginal o parenteral (incluyendo subcutánea, intramuscular, intravenosa o intradérmica). Dichas formulaciones pueden prepararse por cualquier método conocido en la técnica farmacéutica, por ejemplo, asociando el ingrediente activo con el vehículo(s) o excipiente(s).

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración oral pueden presentarse como unidades separadas tales como cápsulas o comprimidos; polvos o gránulos; soluciones o suspensiones en líquidos acuosos o no acuosos; espumas o batidos comestibles; o emulsiones líquidas de aceite en agua o emulsiones de agua en aceite.

15 Por ejemplo, para la administración oral en forma de comprimido o cápsula, el componente farmacológico activo puede combinarse con un vehículo inerte oral no tóxico farmacéuticamente aceptable como etanol, glicerol, agua y similares. Los polvos se preparan por trituración del compuesto hasta un tamaño fino adecuado y mezcla con un vehículo farmacéutico triturado de forma similar, tal como un carbohidrato comestible como, por ejemplo, almidón o manitol. También puede estar presente un agente saporífero, conservante, dispersante y colorante.

20 Las cápsulas se hacen preparando una mezcla en polvo, como se ha descrito anteriormente, y llenan cubiertas de gelatina formadas. Pueden añadirse emolientes y lubricantes como sílice coloidal, talco, estearato de magnesio o polietilenglicol sólido a la mezcla en polvo antes de la operación de llenado. También puede añadirse un agente disgregante o solubilizante como agar-agar, carbonato cálcico o carbonato sódico para mejorar la disponibilidad del medicamento cuando se ingiere la cápsula.

25 Además, cuando se desee o sea necesario, pueden incorporarse también en la mezcla aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes y agentes colorantes adecuados. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, como goma arábiga, tragacanto o alginato sódico, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas de dosificación incluyen oleato sódico, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma xantana y similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o precomprimiendo, añadiendo un lubricante y un disgregante y prensando en comprimidos. Se prepara una mezcla en polvo mezclando el compuesto, adecuadamente triturado, con un diluyente o una base como se ha descrito anteriormente y, opcionalmente, con un aglutinante como carboximetilcelulosa, un alginato, gelificante o polivinilpirrolidona, una solución retardante como parafina, un acelerador de la resorción como una sal cuaternaria y/o un agente de absorción como bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo puede granularse humedeciéndola con un aglutinante como jarabe, pasta de almidón, mucílago de goma arábiga, o soluciones de materiales celulósicos o poliméricos y forzándola a través de un tamiz. Como alternativa al granulado, la mezcla en polvo puede procesarse mediante la máquina de comprimidos y el resultado son lingotes imperfectamente formados fragmentados en gránulos. Los gránulos pueden lubricarse para evitar la adhesión a los troqueles de formación de comprimidos por medio de la adición de ácido esteárico, una sal de estearato, talco o aceite mineral. Después, la mezcla lubricada se comprime en comprimidos. Los compuestos de la presente invención también pueden combinarse con un vehículo inerte fluido y comprimirse en comprimidos directamente sin pasar por las etapas de granulación o precompresión. Puede proporcionarse un recubrimiento protector transparente u opaco que consiste en un recubrimiento sellante de goma laca, un recubrimiento de azúcar o material polimérico y un recubrimiento pulido de cera. Pueden añadirse colorantes a estos recubrimientos para distinguir dosificaciones unitarias diferentes.

50 Pueden prepararse fluidos orales como soluciones, jarabes y elixires en forma de unidad de dosificación de modo que una cantidad dada contiene una cantidad predeterminada del compuesto. Pueden prepararse jarabes disolviendo el compuesto en una solución acuosa adecuadamente saborizada, mientras que los elixires se preparan mediante el uso de un vehículo no tóxico. También pueden añadirse solubilizantes y emulsificantes tales como alcoholes isoestearílicos etoxilados y éteres de sorbitol de polioxietileno, conservantes, aditivos de sabor como aceite de menta o edulcorantes naturales o sacarinas u otros edulcorantes artificiales y similares.

55 Cuando se considere adecuado, las formulaciones de unidad de dosificación para administración por vía oral pueden microencapsularse. La formulación también puede prepararse para prolongar o mantener la liberación, como por ejemplo recubriendo o embebiendo el material particulado en polímeros, cera o similar.

60 Los compuestos de fórmula (I) y las sales terapéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse en forma de sistemas de suministro de liposomas, tal como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Pueden formarse liposomas a partir de una diversidad de fosfolípidos como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas.

65 Los compuestos de fórmula (I) y sales terapéuticamente aceptables de los mismos, también pueden administrarse usando anticuerpos monoclonales como transportadores individuales con los que se acoplan las moléculas de compuesto. Los compuestos también pueden acoplarse con polímeros solubles como vehículos de fármacos dirigibles. Dichos polímeros pueden incluir polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxipropilmetacrilamidafeinol, polihidroxietilaspirtamidafeinol o polietilenoóxido-polilisina sustituida con restos palitoílo. Además, los compuestos pue-

den acoplarse con una clase de polímeros biodegradables útiles para conseguir una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxibutírico, poliortoésteres, poliacetales, polidihidropiranos, policianoacrilatos y copolímeros de bloque reticulados o anfipáticos de hidrogeles.

5 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración transdérmica pueden presentarse como parches separados destinados a permanecer en contacto íntimo con la epidermis del destinatario durante un periodo de tiempo prolongado. Por ejemplo, el ingrediente activo puede suministrarse desde el parche por iontoforesis, como se describe en líneas generales en Pharmaceutical Research, 3 (6), 318 (1986).

10 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración tópica pueden formularse como pomadas, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, pulverizaciones, aerosoles o aceites.

Para tratamientos en el ojo o en otros tejidos externos, por ejemplo boca y piel, las formulaciones se aplican preferiblemente como una pomada o crema tópica. Cuando se formulan en una pomada, el ingrediente activo puede emplearse con una base de pomada parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el ingrediente activo puede formularse en una crema con una base de crema de aceite en agua o una base de agua en aceite.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administraciones tópicas en el ojo incluyen colirios en los que el ingrediente activo está disuelto o suspendido en un vehículo adecuado, especialmente un disolvente acuoso.

20 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración tópica en la boca incluyen grageas, pastillas y elixires bucales.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración rectal pueden presentarse como supositorios o como enemas.

30 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para administración nasal en las que el vehículo es un sólido incluyen un polvo de tratamiento que tiene un tamaño de partícula, por ejemplo, en el intervalo de 20 a 500 micrómetros, que se administra de la manera en que se toma rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un envase del polvo sostenido próximo a la nariz. Las formulaciones adecuadas en las que el vehículo es un líquido, para la administración como una pulverización nasal o gotas nasales, incluyen soluciones acuosas u oleosas del ingrediente activo.

35 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración por inhalación incluyen polvos o neblinas de partículas finas, que pueden generarse por medio de diversos tipos de aerosoles, nebulizadores o insufladores presurizados de dosis medida.

Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración vaginal pueden presentarse como óvulos vaginales, tampones, cremas, geles, pastas, espumas o formulaciones de pulverización.

40 Las formulaciones farmacéuticas adaptadas para la administración parenteral incluyen soluciones para inyección estériles acuosas y no acuosas que pueden contener antioxidantes, tampones, bacteriostáticos y solutos que hacen a la formulación isotónica con la sangre del destinatario deseado; y suspensiones estériles acuosas y no acuosas que pueden incluir agentes de suspensión y agentes espesantes. Las formulaciones pueden presentarse en envases de dosis única o multidosis, por ejemplo ampollas y viales sellados, y pueden almacenarse en una condición de secado por congelación (liofilizadas), siendo necesario únicamente la adición del vehículo líquido estéril, por ejemplo agua para inyecciones, inmediatamente antes del uso. Pueden prepararse suspensiones y soluciones para inyecciones extemporáneas a partir de polvos, gránulos y comprimidos estériles.

50 Debe entenderse que además de los ingredientes mencionados particularmente anteriormente, las formulaciones pueden incluir otros agentes convencionales en la técnica teniendo en cuenta el tipo de formulación en cuestión, por ejemplo las adecuadas para administración oral pueden incluir agentes saporíferos.

55 Una cantidad terapéuticamente eficaz de un compuesto de la presente invención dependerá de una serie de factores, incluyendo, por ejemplo, la edad y peso del animal, la afección precisa que requiere tratamiento y su gravedad, la naturaleza de la formulación y la vía de administración y, en última instancia, será a criterio del médico adjunto o veterinario. Sin embargo, una cantidad eficaz de un compuesto de fórmula (I) para el tratamiento de un crecimiento neoplásico, por ejemplo carcinoma de colon o de mama, estará generalmente en el intervalo de 0,1 a 100 mg/kg de peso corporal del destinatario (mamífero) por día y más habitualmente en el intervalo de 1 a 10 mg/kg de peso corporal por día.

65 Los compuestos de fórmula (I) o sales terapéuticamente aceptables de los mismos y al menos una terapia de tratamiento adicional para el cáncer, tal como un antimitótico, pueden emplearse en combinación de forma concomitante o secuencial en cualquier combinación terapéuticamente apropiada con dichas otras terapias contra el cáncer. En una realización, la otra terapia contra el cáncer es al menos una terapia quimioterápica adicional que incluye la administración de al menos un agente antineoplásico. La administración en combinación de un compuesto de fórmula (I) o sales terapéuticamente aceptables del mismo con otros agentes antineoplásicos puede ser en combinación, de acuerdo con la invención, por administración de forma concomitante en (1) una composición farmacéutica unitaria que incluye

ambos compuestos o (2) composiciones farmacéuticas separadas incluyendo cada una uno de los compuestos. Como alternativa, la combinación puede administrarse por separado de forma secuencial, en la que un agente antineoplásico se administra en primer lugar y el otro en segundo lugar o viceversa. Dicha administración secuencial puede ser próxima en el tiempo o lejana en el tiempo.

Determinación de la actividad biológica

Ensayo *in vitro* para la actividad angiogénica

Se realizó un ensayo de migración del endotelio microvascular humano (HMVEC) de acuerdo con el procedimiento de S. S. Tolsma, O. V. Volpert, D. J. Good, W. F. Frazier, P. J. Polverini y N. Bouck, J. Cell Biol. 122, 497-511 (1993).

El ensayo de migración HMVEC se llevó a cabo usando células endoteliales microvasculares dérmicas humanas (donante único) y células endoteliales microvasculares humanas (neonatales). Las células BCE o HMVEC se privaron de alimento durante una noche en DME que contenía albúmina de suero bovino al 0,01% (BSA). Después, se recogieron las células con tripsina y se resuspendieron en DME con BSA al 0,01% a una concentración de $1,5 \times 10^6$ células por ml. Se añadieron células en el fondo de una cámara Boyden modificada de 48 pocillos (Nucleopore Corporation, Cabin John, MD). Se montó y se invirtió la cámara y se dejó que las células se uniesen durante 2 horas a 37°C a membranas quimiotáxicas de policarbonato (tamaño de poro 5 μ m) que se habían empapado en gelatina al 0,01% durante una noche y secado. Después se reinvertió la cámara y se añadieron las sustancias de ensayo (volumen total de 50 μ l) incluyendo activadores, 15 ng/ml de bFGF/VEGF, a los pocillos de la cámara superior. Se incubó el aparato durante 4 horas a 37°C. Se recuperaron, fijaron y tiñeron las membranas (Diff Quick, Fisher Scientific) y se contó el número de células que habían migrado hasta la cámara superior por 3 campos de alta potencia. Se restó la migración de fondo para DME + 0,1 BSA y los datos se presentaron como el número de células que habían migrado por 10 campos de alta potencia (400X) o, cuando se combinaron los resultados de experimentos múltiples, como el porcentaje de inhibición de la migración en comparación con un control positivo.

Los compuestos descritos en los Ejemplos 1 a 97 inhibieron la migración de células endoteliales humanas en el ensayo anterior a concentraciones de 1 nM, 0,1 nM o 0,01 nM, como se muestra en la Tabla 1.

TABLA 1

Inhibición de la migración de HMVEC		
% Inhibición a 1 nM	% Inhibición a 0,1 nM	% Inhibición a 0,01 nM
	80	
	98	
	60	
	69	
	59	
	70	
	90	
	56	
	71	
	65	
	81	
	77	
	83	
	57	

ES 2 318 343 T3

Inhibición de la migración de HMVEC		
% Inhibición a 1 nM	% Inhibición a 0,1 nM	% Inhibición a 0,01 nM
	64	
	72	
5		
	76	
10	61	
	63	
15	67	
	90	
	70	
20	93	
	70	
25	80	
	75	
	83	
30	86	
	92	
	64	
35	79	
	85	
40	85	
	50	
	70	
45		
	64	
	73	
	99	
50		
	72	
	87	
55		
	73	
60	80	
	82	
65	99	

ES 2 318 343 T3

Inhibición de la migración de HMVEC		
% Inhibición a 1 nM	% Inhibición a 0,1 nM	% Inhibición a 0,01 nM
80		
78		
	65	
	76	
60		
80		
	78	
78		
93		
	86	
	86	
	71	
	93	
	67	
	66	
	54	
	72	
	70	
98		
	84	
	73	
46		
	87	
	97	
	53	
	89	
	71	
	68	
76		
	58	
	58	
	67	

Inhibición de la migración de HMVEC		
% Inhibición a 1 nM	% Inhibición a 0,1 nM	% Inhibición a 0,01 nM
5	48	
	73	
10	55	
	57	
	80	
15	62	
	55	
	74	
20	55	
		81
25	62	
		52
		57
30		67
	72	
		57
35		62
	75	
40		54

Muchas enfermedades (caracterizadas como “enfermedades angiogénicas”) están inducidas por una angiogénesis no regulada persistente. Por ejemplo, se ha relacionado la neovascularización ocular como la causa más común de ceguera. En algunas afecciones existentes tales como artritis, los vasos sanguíneos capilares recién formados invaden las articulaciones y destruyen el cartílago. En la diabetes, los capilares recién formados en la retina invaden el humor vítreo, producen hemorragia y causan ceguera. El crecimiento y la metástasis de tumores sólidos también son dependientes de la angiogénesis (Folkman, J., *Cancer Res.*, 46: 467-473 (1986), Folkman, J., *J. Natl. Cancer Inst.*, 82: 4-6 (1989)). Se ha demostrado, por ejemplo, que los tumores que aumentan de tamaño más de 2 mm deben obtener su propio suministro sanguíneo y lo hacen induciendo el crecimiento de nuevos vasos sanguíneos capilares. Una vez que estos nuevos vasos quedan embebidos en el tumor, proporcionan un medio para que las células tumorales entren en la circulación y metastaticen en lugares distantes, tales como el hígado, el pulmón y los huesos (Weidner, N., *et. al.*, *N. Engl. J. Med.*, 324 (1): 1-8 (1991)).

Los compuestos de la invención, incluyendo pero sin limitación los especificados en los ejemplos, poseen actividad antiangiogénica. Como inhibidores de la angiogénesis, dichos compuestos son útiles en el tratamiento de tumores sólidos tanto primarios como metastásicos, que incluyen carcinomas de mama, colon, recto, pulmón, orofaringe, hipofaringe, esófago, estómago, páncreas, hígado, vesícula biliar y conductos biliares, intestino delgado, tracto urinario (incluyendo riñón, vejiga y urotelio), tracto genital femenino, (incluyendo de cuello uterino, útero y ovarios, así como coriocarcinoma y enfermedad trofoblástica gestacional), tracto genital masculino (incluyendo tumores de próstata, vesículas seminales, testículos y células germinales), glándulas endocrinas (incluyendo las glándulas tiroidea, adrenal y pituitaria) y piel, así como hemangiomas, melanomas, sarcomas (incluyendo los que surgen de huesos y tejidos blandos, así como sarcoma de Kaposi) y tumores de cerebro, nervios, ojos y meninges (incluyendo astrocitomas, gliomas, glioblastomas, retinoblastomas, neuromas, neuroblastomas, schwannomas y meningiomas). Dichos compuestos también pueden ser útiles en el tratamiento de tumores sólidos que surgen de tumores malignos hematopoyéticos tales como leucemias (es decir, cloromas, plasmocitomas y las placas y tumores de micosis fungoides y linfoma/leucemia cutánea de células T) así como en el tratamiento de linfomas (linfomas tanto de Hodgkin como no Hodgkin). Además,

estos compuestos pueden ser útiles en la prevención de metástasis de los tumores descritos anteriormente ya se usen solos o junto con radioterapia y/u otros agentes quimioterápicos. Los compuestos de la invención también pueden ser útiles en el tratamiento de las afecciones mencionadas anteriormente por mecanismos distintos de la inhibición de la angiogénesis.

Los usos adicionales incluyen el tratamiento y la profilaxis de enfermedades autoinmunes tales como artritis reumatoide, inmune y degenerativa; diversas enfermedades oculares tales como retinopatía diabética, retinopatía del prematuro, rechazo de injerto corneal, fibroplasia retrolenticular, glaucoma neovascular, rubeosis, neovascularización retiniana debida a una degeneración macular, hipoxia, angiogénesis ocular asociada con una infección o intervención quirúrgica y otras afecciones de neovascularización ocular anormal; enfermedades cutáneas como psoriasis; enfermedades de los vasos sanguíneos como hemangiomas y proliferación capilar en el interior de placas ateroscleróticas; Síndrome de Osler-Webber; angiogénesis miocárdica; neovascularización de placas; telangiectasia; articulaciones hemofílicas; angiofibroma y granulación de heridas. Otros usos incluyen el tratamiento de enfermedades caracterizadas por una estimulación excesiva o anormal de células endoteliales, que incluyen sin limitación adherencias intestinales, enfermedad de Crohn, aterosclerosis, esclerodermia y cicatrices hipertróficas, es decir, queloides. Otro uso es como agente de control de la natalidad, inhibiendo la ovulación y la creación de la placenta. Los compuestos de la invención también son útiles en el tratamiento de enfermedades que presentan angiogénesis como una consecuencia patológica tal como la enfermedad por arañazo de gato (*Rochele minutesalia quintosa*) y úlceras (*Helicobacter pylori*). Los compuestos de la invención también son útiles para reducir el sangrado administrándose antes de la cirugía, especialmente para el tratamiento de tumores resecables.

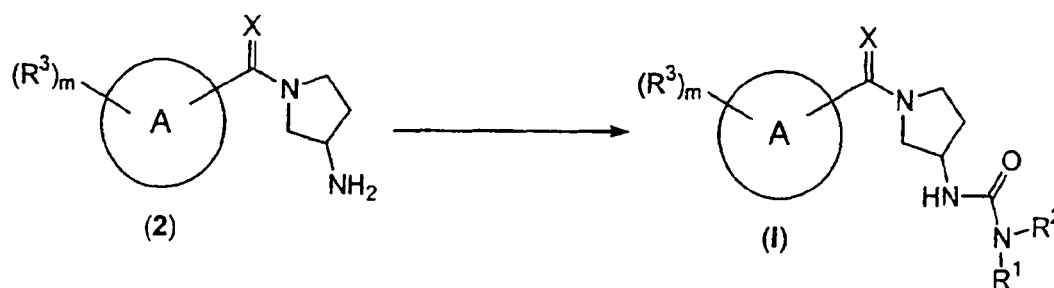
Métodos Sintéticos

Las abreviaturas que se han usado en las descripciones del esquema y en los ejemplos que se muestran a continuación son: TFA para ácido trifluoroacético y DMSO para dimetilsulfóxido.

Los compuestos y procesos de la presente invención se entenderán mejor en relación al siguiente esquema sintético que ilustra los métodos por los que pueden prepararse los compuestos de la invención. Los materiales de partida pueden obtenerse a partir de fuentes comerciales o prepararse por métodos bibliográficos bien establecidos conocidos por los especialistas en la técnica. Los grupos R^1 , R^2 , R^3 , m, A y X son como se han definido anteriormente a menos que se indique otra cosa a continuación.

Los compuestos que tienen la fórmula (I) pueden prepararse por procesos sintéticos o por procesos metabólicos. La preparación de los compuestos de la invención por procesos metabólicos incluye los que se producen en el cuerpo humano o animal (*in vivo*) o procesos que se producen *in vitro*.

Esquema 1



El Esquema 1 muestra la síntesis de compuestos de fórmula (I). Los compuestos de fórmula (2) pueden hacerse reaccionar con un agente de acilación tal como un carbonato o 1,1'-carbonildiimidazol y después tratarse con una amina apropiadamente sustituida (HNR^1R^2) para proporcionar compuestos de fórmula (I). Como alternativa, los compuestos de fórmula (2) pueden tratarse con un isocianato apropiadamente sustituido (R^1NCO) para proporcionar compuestos de fórmula (I) en la que R^2 es hidrógeno.

La presente invención se describirá ahora en relación a ciertas realizaciones preferidas que no pretenden limitar su alcance. Por el contrario, la presente invención incluye todas las alternativas, modificaciones y equivalentes que puedan incluirse dentro del alcance de las reivindicaciones. Por lo tanto, los siguientes ejemplos, que incluyen realizaciones preferidas, ilustrarán la práctica preferida de la presente invención, entendiéndose que los ejemplos son para propósitos de ilustración de ciertas realizaciones preferidas y se presentan para proporcionar lo que se cree que es la descripción más útil y fácilmente comprensible de sus procedimientos y aspectos conceptuales.

Los compuestos de la invención se nombraron mediante ACD/ChemSketch versión 5.0 (desarrollado por Advanced Chemistry Development, Inc., Toronto, ON, Canadá) o se les dieron nombres coherentes con la nomenclatura ACD.

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 1

N-bencil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

5 A una mezcla de bis-trifluoroacetato de (3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-amina (0,433 g, 1,0 mmol) y trietilamina (0,418 ml, 3,0 mmol) en cloruro de metileno (5 ml) se le añadió carbonildiimidazol (0,178 g, 1,1 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante cinco horas a temperatura ambiente, momento en el que se añadió bencilamina (0,328 ml, 3,0 mmol). La mezcla de reacción se agitó durante cuatro horas más y después la solución se lavó tres veces con agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y el filtrado se concentró al vacío. Después, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir 0,385 g del compuesto del título en forma de la sal TFA, que posteriormente se disolvió en cloruro de metileno (5 ml) y se agitó con una resina de MP-carbonato (1,0 g, sustitución 2,42 mmol/g, 2,42 mmol). La resina se filtró y el filtrado se concentró al vacío para producir el producto en forma de la base libre. El residuo se disolvió en éter dietílico y a la solución se le añadió gota a gota una solución de HCl 2 M en éter (2 ml, 4,0 mmol). El precipitado de color blanco se filtró y se recrystalizó en un sistema de metanol/acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato (0,298 g), el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 339; RMN (d₆DMSO, δ): 1,71-1,90 (m, 1H), 1,98-2,19 (m, 1H), 2,69 (d, 3H), 3,17-3,37 (m, 1H), 3,43-3,74 (m, 3H), 4,04-4,27 (m, 3H), 6,18-6,73 (m ancho, 2H), 7,15-7,38 (m, 5H), 7,78 (dd, 1H), 8,30-8,40 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Procedimiento sintético alternativo

Se añadió resina Phoxima (Aldrich Chemical Co.) (0,077 g, 0,14 mmol) a un recipiente de reacción de vidrio y se trató con diisopropiletilamina (0,016 g, 0,12 mmol, en 0,75 ml de cloruro de metileno) y (3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-amina (0,013 g, 0,06 mmol, en 1,3 ml de cloruro de metileno). La mezcla se agitó durante 18 horas a temperatura ambiente para producir un intermedio de carbamato de oxima unido a resina que se lavó con cloruro de metileno (3 ml). A la resina se le añadieron bencilamina (0,14 mmol, en 0,6 ml de tolueno) y diisopropiletilamina (0,14 mmol, en 0,75 ml de tolueno), después se calentó a 80°C y se agitó durante 18 horas. La mezcla de reacción se filtró y el filtrado se trató con resina de PS-isocianato (Argonaut Technologies, 0,148 g, 0,18 mmol) durante 4 horas a temperatura ambiente para retirar la bencilamina que no había reaccionado. El producto se separó de la resina por filtración y se purificó por HPLC como se ha descrito anteriormente.

Ejemplo 2

N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-1-pirrolidinacarboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo pirrolidina en lugar de bencilamina. La mezcla de reacción se trató y después el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir 0,385 g del compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto en forma de la base libre. La resina se filtró, el filtrado se concentró al vacío y el residuo se disolvió en éter dietílico. A la solución se le añadió gota a gota una solución de HCl 2 M en éter. El precipitado de color blanco se filtró y se recrystalizó en un sistema de metanol/acetato de etilo/hexano para producir el compuesto del título en forma de la sal clorhidrato; el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 303; RMN (d₆DMSO, δ): 1,73-1,83 (m, 4H), 1,84-2,13 (m, 2H), 2,71 (d, 3H), 3,12-3,30 (m, 5H), 3,32-3,43 (m, 1H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,12 (t, 0,5H), 4,24 (t, 0,5H), 6,16 (s ancho, 1H), 7,82 (d, 1H), 8,37-8,44 (m, 1H), 8,87 (dd, 1H).

Ejemplo 3

N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-[3-(4-morfolinil)propil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 4-(3-aminopropil)morfolina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre:

El análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 376; RMN (d₆DMSO, δ): 1,45-1,63 (m, 4H), 1,70-1,85 (m, 2H), 1,97-2,15 (m, 2H), 2,15-2,44 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 2,94-3,2 (m, 2H), 3,45-3,69 (m, 6H), 4,02 (m, 0,5H), 4,15 (m, 0,5H), 7,33 (d, 1H), 7,79 (t, 1H), 8,57 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 4

N-[2-(1*H*-imidazol-4-il)etil]-*N'*-{(3*R*)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por histamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 343; RMN (d₆DMSO, δ): 1,16-1,20 (t, 1H), 1,70-1,81 (m, 1H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,64-2,70 (t, 1H), 2,70-2,75 (t, 1H), 3,05-3,13 (c, 2H), 3,14-3,19 (m, 1H), 3,44-3,66 (m, 2H), 3,99-4,04 (m, 0,5H), 4,10-4,7 (m, 0,5H), 5,86-5,90 (t, 0,5H), 5,91-5,95 (t, 0,5H), 6,22-6,26 (d, 0,5H), 6,28-6,32 (d, 0,5H), 7,23-7,26 (s, 0,5H), 7,28-7,35 (m, 0,5H), 7,77-7,83 (m, 1H), 8,55-8,60 (d, 0,5H), 8,61-8,69 (d, 0,5H).

Ejemplo 5

N-[2-(1*H*-indol-3-il)etil]-*N'*-{(3*R*)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por triptamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 392; RMN (d₆DMSO, δ): 0,95-1,14 (m ancho, 1H), 1,69-1,80 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,69-2,77 (t, 2H), 2,77-2,83 (t, 1H), 3,14-3,69 (m, 4H), 4,00-4,08 (m, 0,5H), 4,13-4,21 (m, 0,5H), 5,70-5,80 (m, 1H), 6,17-6,28 (dd, 1H), 6,90-7,0 (m, 1H), 7,01-7,17 (m, 1H), 7,26-7,37 (d, 2H), 7,47-7,58 (dd, 2H), 7,76-7,84 (t, 1H), 8,58-8,60 (d, 1H), 10,72-10,82 (d, 1H).

Ejemplo 6

N-etil-*N'*-{(3*R*)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por etilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 277; RMN (d₆DMSO, δ): 0,98 (t, 3H), 1,27-1,31 (m, 5H), 1,71-1,82 (m, 1H), 2,02-2,13 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,97-3,04 (c, 1H), 3,43-3,59 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 1H), 4,04-4,16 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,77-7,82 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

Ejemplo 7

N-isobutil-*N'*-{(3*R*)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por isobutilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 305; RMN (d₆DMSO, δ): 0,81-0,83 (d, 6H), 1,54-1,69 (m, 1H), 1,69-1,83 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,79-83 (d, 2H), 3,20-3,28 (m, 1H), 3,62-3,70 (m, 1H), 4,04-4,17 (t ancho, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,82 (dd, 1H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 8

N-(1-metilbutil)-*N'*-{(3*R*)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-aminopentano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 319; RMN (d₆DMSO, δ): 0,80-0,89 (m, 3H), 0,95-1,02 (dd, 3H), 1,17-1,37 (m, 4H), 2,47-2,52 (m, 6H), 3,40-3,69 (m, 4H), 4,04-4,16 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,77-7,81 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 9

N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por neopentilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
- 10 mostró (M+H)⁺ @ 319; RMN (d₆DMSO, δ): 0,78-0,85 (s ancho, 10H), 1,70-1,83 (m, 1H), 2,01-2,15 (m, 1H), 2,50-2,52 (d, 5H), 2,78-2,83 (s ancho, 2H), 3,44-3,58 (m, 0,5H), 3,60-3,70 (m, 0,5H), 4,05-4,17 (m, 1H), 7,29-7,33 (d, 1H), 7,78-7,81 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

15 Ejemplo 10

N-(3,3-dimetilbutil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 20 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3,3-dimetilbutilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
- 25 mostró (M+H)⁺ @ 333; RMN (d₆DMSO, δ): 0,84-0,89 (s ancho, 10H), 1,25-1,34 (m, 1H), 2,45-2,49 (m, 9H), 2,97-3,03 (m, 2H), 3,60-3,68 (m, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,78-7,81 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

Ejemplo 11

30 *N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N''-(2,2,2-trifluoroetil)urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2,2,2-trifluoroetilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
- 35 mostró (M+H)⁺ @ 331; RMN (d₆DMSO, δ): 1,72-1,86 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,51 (d, 3H), 3,42-3,60 (m, 3H), 3,62-3,72 (m, 1H), 3,72-3,85 (m, 2H), 4,08-4,20 (m ancho, 1H), 6,19-6,28 (m, 1H), 6,28-6,38 (m, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).
- 40

Ejemplo 12

N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 45 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-amino-1-metoxipropano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
- 50 mostró (M+H)⁺ @ 321; RMN (d₆DMSO, δ): 0,96-1,04 (dd, 3H), 1,68-1,82 (m, 1H), 1,99-2,14 (m, 1H), 2,47-2,52 (m, 9H), 3,44-3,59 (m, 2H), 3,59-3,77 (m, 2H), 4,03-4,16 (m, 1H), 7,29-7,35 (d, 1H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,55-8,60 (d, 1H).

55 Ejemplo 13

N-(2-etoxietil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 60 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-etoxietilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
- 65 mostró (M+H)⁺ @ 321; RMN (d₆DMSO, δ): 1,06-1,14 (t, 3H), 1,71-1,81 (m, 1H), 2,01-2,14 (m, 1H), 2,43-2,44 (m, 4H), 2,49-2,53 (d, 3H), 3,10-3,17 (t, 2H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,39-3,47 (m, 2H), 3,60-3,69 (m, 0,5H), 4,05-4,17 (m, 0,5H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,77-7,81 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 14

N-((3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil)-N'-(tetrahidro-3-furanilmetil)urea

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3-aminometiltetrahydrofurano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 333; RMN (d₆DMSO, δ): 1,41-1,57 (m, 1H), 1,69-1,94 (m, 2H), 2,00-2,14 (m, 1H), 2,19-2,35 (m, 1H), 2,49-2,53 (d, 3H), 2,95-3,02 (d, 2H), 3,44-3,72 (m, 7H), 4,04-4,15 (m, 1 H), 5,59-6,04 (m ancho, 1H), 7,28-7,32 (d, 1H), 7,77-7,80 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

15 Ejemplo 15

N-(cianometil)-N'-((3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil)urea

- 20 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por aminoacetonitrilo. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 288; RMN (d₆DMSO, δ): 1,72-1,87 (m, 1H), 2,03-2,17 (m, 1H), 2,52 (d, 3H), 3,22-3,32 (m, 1H), 3,63-3,75 (m, 1H), 4,00 (s ancho, 2H), 4,08-4,19 (m ancho, 1H), 6,22-6,33 (m ancho, 1H), 6,40-6,52 (m ancho, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).

Ejemplo 16

- 30 *N-((3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil)-N'-2-propinilurea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por propargilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 287; el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 288; RMN (d₆DMSO, δ): 2,47-2,48 (m, 5H), 2,52 (s, 1H), 2,51 (s ancho, 3H), 2,82-2,83 (t, 1H), 3,76-3,79 (m ancho, 2H), 7,28-7,31 (d, 1H), 7,76-7,80 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

Ejemplo 17

- 45 *N-(ciclopropilmetil)-N'-((3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil)urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por ciclopropilmetilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 303; Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 288; RMN (d₆DMSO, δ): 0,08-0,14 (m, 2H), 0,33-0,41 (m, 2H), 0,81-0,89 (m ancho, 1H), 1,72-1,82 (m ancho, 1H), 2,01-2,14 ((m ancho, 1H), 2,47-2,49 (m, 4H), 2,51 (s ancho, 3H), 2,87-2,89 (d ancho, 1H), 3,47-3,52 (m ancho, 1H), 3,62-3,69 (m ancho, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,78-7,81 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).

Ejemplo 18

- 60 *N-ciclobutil-N'-((3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil)urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por ciclobutilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 303; RMN (d₆DMSO, δ): 1,48-1,65 (m, 2H), 1,70-1,83 (m, 2H), 1,99-2,21 (m, 2H), 2,51 (s ancho,

ES 2 318 343 T3

3H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,60-3,67 (m, 4H), 3,59-4,15 (m, 2H), 5,73-6,01 (m ancho, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).

5 Ejemplo 19

N-ciclohexil-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por ciclohexilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 331; RMN (d₆DMSO, δ): 1,01-1,33 (m, 4H), 1,45-1,56 (m, 1H), 1,56-1,68 (m, 2H), 1,68-1,82 (m, 3H), 2,00-2,15 (m ancho, 1H), 2,48 (m, 4H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,31-3,43 (m, 1H), 3,43-3,59 (m, 2H), 4,04-4,17 (m, 2H), 7,32-7,35 (d, 1H), 7,80-7,83 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).

Ejemplo 20

N-(4-metilciclohexil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 4-metilciclohexilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 345; RMN (d₆DMSO, δ): 0,84-0,89 (c, 3H), 0,91-1,16 (m, 3H), 1,22-1,34 (m ancho, 1H), 1,40-1,52 (m ancho, 4H), 1,57-1,84 (m, 4H), 1,99-2,15 (m, 1H), 2,51 (d, 3H), 3,18-3,28 (m, 2H), 4,04-4,16 (m ancho, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,79-7,82 (dd, 1H), 8,57-8,58 (d, 1H).

Ejemplo 21

N-(ciclohexilmetil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por ciclohexilmetilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 345; RMN (d₆DMSO, δ): 0,79-0,94 (m, 2H), 1,07-1,23 (m, 3H), 1,23-1,40 (m, 1H), 1,52-1,70 (m, 5H), 1,70-1,81 (m, 1H), 2,01-2,13 (m, 1H), 2,51 (d, 3H), 2,83-2,85 (d, 2H), 3,17-3,27 (m, 1H), 3,43-3,72 (m, 3H), 4,05-4,15 (m ancho, 1H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,79-7,83 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

Ejemplo 22

N-cicloheptil-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por cicloheptilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 345; RMN (d₆DMSO, δ): 0,98-1,14 (s ancho, 1H), 1,69-1,803 (m, 1H), 1,96-2,11 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,70-2,82 (m, 6H), 3,16-3,17 (m, 1H), 3,45-3,51 (m, 2H), 3,51-3,64 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 4,05 (m, 0,5 H), 4,17 (m, 0,5 H), 5,72-5,78 (m, 1H), 6,19-6,25 (m, 1H), 6,92-7,13 (m, 3H), 7,33 (m, 2H), 7,49-7,55 (m, 1H), 7,79-7,82 (m, 1H).

Ejemplo 23

N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por (2S)-2-amino-4-metilpentan-1-ol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones

ES 2 318 343 T3

puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 349; RMN (d₆DMSO, δ): 0,83-0,90 (t, 6H), 1,15-1,37 (m, 2H), 1,54-1,67 (m, 1H), 1,68-1,83 (m, 1H), 2,04-2,19 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,69 (s, 1H), 3,25-3,35 (m, 2H), 3,46-3,67 (m ancho, 5H), 4,06-4,16 (m ancho, 1H), 7,28-7,31 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 24

10 *N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por (2R)-2-amino-4-metilpentan-1-ol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 349; RMN (d₆DMSO, δ): 0,80-0,87 (t, 6H), 1,12-1,37 (m, 2H), 1,49-1,65 (m, 1H), 1,67-1,81 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,69 (s, 1H), 3,18-3,29 (m, 2H), 3,43-3,67 (m ancho, 5H), 4,04-4,14 (m ancho, 1H), 7,29-7,32 (d, 1H), 7,76-7,80 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 25

25 *N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletíl]-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por (2S)-2-amino-2-feniletanol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 369; RMN (d₆DMSO, δ): 1,70-1,80 (m, 1H), 1,82-1,96 (m, 1H), 2,00-2,19 (m, 2H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,67-2,97 (m ancho, 1H), 3,17-3,34 (m, 2H), 3,59-3,68 (m ancho, 2H), 4,03-4,14 (s ancho, 1H), 4,61-4,68 (t ancho, 1H), 5,97-6,26 (m ancho, 1H), 7,14-7,33 (m, 6H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

Ejemplo 26

40 *N-(3-isopropoxipropil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3-isopropoxipropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 349; RMN (d₆DMSO, δ): 1,05-1,07 (d, 6H), 1,50-1,61 (m, 2H), 1,71-1,81 (m, 1H), 1,86-1,94 (m, 1H), 2,02-2,19 (m, 2H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,69 (s, 1H), 3,00-3,05 (m, 2H), 3,30-3,36 (m, 2H), 3,45-3,54 (m, 2H), 3,61-3,68 (m, 2H), 4,07-4,15 (t ancho, 1H), 5,83-6,05 (m ancho, 1H), 7,29-7,31 (d, 1H), 7,76-7,80 (dd, 1H), 8,56-8,58 (d, 1H).

Ejemplo 27

55 *N-(2,3-dihidroxipropil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3-amino-1,2-propanodiol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 323; RMN (d₆DMSO, δ): 1,73-1,82 (m, 1H), 2,02-2,12 (m, 1H), 2,51 (d, 3H), 2,92-2,98 (m, 1H), 3,12-3,18 (dd, 1H), 3,26-3,32 (m, 5H), 3,62-3,68 (m, 2H), 4,06-4,16 (m ancho, 1H), 7,29-7,33 (d, 1H), 7,78-7,82 (dd, 1H), 8,57 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 28

N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-[2-(2-tienil)etil]urea

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-tien-2-iletilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
10 mostró (M+H)⁺ @ 356.

Ejemplo 29

15 *N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%.
20 Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 422; RMN (d₆DMSO, δ): 1,79-1,82 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 2H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,69 (s, 1H), 2,73-2,78 (t, 2H), 3,43-3,56 (m, 2H), 3,63-3,70 (m, 2H), 3,75 (s, 3H), 4,07-4,18 (m ancho, 1H), 6,69-6,73 (dd, 1H), 7,00-7,01 (d, 1H), 7,04 (s, 1H), 7,19-7,22 (d, 1H), 7,29-7,32 (d, 1H), 7,77-
25 7,80 (dd, 1H), 8,56-8,57 (d, 1H).

Ejemplo 30

30 *N-(2,4-difluorobencil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2,3-difluorobencilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 375; RMN (d₆DMSO, δ): 1,69-1,96 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 3,21-3,32 (m, 1H), 3,43-3,60 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 1H), 4,07-4,16 (m ancho, 1H), 4,20 (s ancho, 1H), 6,04-6,18 (m ancho, 1H), 6,92-7,09 (m, 2H), 7,28-7,38 (m, 2H), 7,74-7,79 (dd, 1H), 8,55 (d, 1H).
40

Ejemplo 31

N-(3,3-difenilpropil)-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 45 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3,3-difenilpropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
50 mostró (M+H)⁺ @ 443; RMN (d₆DMSO, δ): 1,71-1,81 (m, 1H), 1,86-1,97 (m, 1H), 2,00-2,19 (m, 3H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,88-2,93 (t, 2H), 3,20-3,32 (m, 2H), 3,57-3,67 (m, 1H), 3,92-3,97 (t, 1H), 4,04-4,13 (m ancho, 1H), 7,10-7,19 (m, 1H), 7,23-7,31 (m, 10H), 7,77-7,81 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 32

N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]-N'-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]urea

- 60 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por (2R)-2-amino-2-feniletanol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS
65 mostró (M+H)⁺ @ 369; RMN (d₆DMSO, δ): 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H), 2,50-2,52 (d, 3H), 2,69 (m, 1H), 3,15-3,33 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 4,06-4,14 (m ancho, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 8H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 33

N-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)-N'-[(1S)-1-feniletil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por (1S)-1-feniletilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 353; RMN (d₆DMSO, δ): 1,72-1,82 (m, 2H), 1,86-1,96 (m, 2H), 2,03-2,19 (m, 2H), 2,47-2,49 (m, 2H), 2,50-2,52 (d, 3H), 2,69 (m, 1H), 3,15-3,33 (m, 1H), 3,52-3,66 (m, 1H), 4,06-4,14 (m ancho, 1H), 4,63-4,67 (m, 1H), 7,16-7,31 (m, 8H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 8,56 (d, 1H).

Ejemplo 34

N,N-dibutil-N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por dibutilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 395; RMN (d₆DMSO, δ): 0,84-0,90 (m, 6H), 1,15-1,26 (m, 6H), 1,33-1,44 (m, 6H), 1,85-2,11 (m, 2H), 2,48-2,49 (m, 3H), 2,96-3,00 (m, 0,5H), 3,03-3,19 (m, 1,5H), 3,22-3,28 (m, 1H), 3,35-3,38 (m, 0,5H), 3,43-3,49 (m, 0,5H), 3,62-3,67 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 0,5H), 4,18-4,22 (m, 0,5H), 6,05-6,11 (dd, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,73-7,76 (m, 1H).

Ejemplo 35

N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-isopropil-N-(2-metoxietil)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por N-(2-metoxietil)isopropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 383; RMN (d₆DMSO, δ): 0,99-1,00 (d, 4H), 1,03-1,04 (d, 2,5H), 1,15 (s, 0,5H), 1,08-1,88 (m, 1H), 2,01-2,12 (m, 1H), 2,48 (s, 3H), 3,17-3,24 (m, 2H), 3,26-3,27 (d, 3H), 3,35-3,40 (m, 3H), 3,46-3,51 (m, 1H), 3,58-3,68 (m, 1H), 4,04-4,08 (m, 0,5H), 4,15-4,23 (m, 1,5H), 6,28-6,33 (dd, 1H), 7,35-7,38 (m, 1H), 7,73-7,78 (dd, 1H).

Ejemplo 36

N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo durante ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 383; RMN (d₆DMSO, δ): 0,83 (m ancho, 1H), 0,87-0,89 (d ancho, 4H), 1,00-1,02 (dd, 3H), 1,13-1,19 (m, 1H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,33-1,45 (m, 2H), 1,53-1,63 (m, 1H), 1,68-1,72 (d, 0,5H), 1,77-1,80 (d, 0,5H), 1,84-1,91 (m, 1H), 1,96-2,00 (m, 0,5H), 2,05-2,09 (m, 0,5H), 2,48 (s, 3H), 2,52-2,54 (d, 1H), 2,82-2,97 (m, 1H), 3,12-3,18 (m, 1H), 3,29 (m, 2H), 3,61-3,67 (m, 1H), 4,01-4,13 (m, 1,5H), 4,17-4,20 (m, 0,5H), 5,96-6,04 (m, 1H), 7,35-7,38 (t, 1H), 7,72-7,77 (m, 1H).

Ejemplo 37

N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por (2R)-2-amino-2-feniletanol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 383; RMN (d₆DMSO,

ES 2 318 343 T3

δ): 1,70-1,80 (m, 1H), 2,02-2,15 (m, 1H), 2,46 (s, 3H), 3,09 (s, 1H), 3,18-3,37 (m, 1H), 3,48-3,63 (m, 4H), 6,06-6,21 (m, 2H), 7,16-7,33 (m, 6H), 7,60-7,69 (m, 1H).

5 Ejemplo 38

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-(3-etoxipropil)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 3-etoxipropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró $(M+H)^+$ @ 369; RMN (d_6 DMSO, δ): 1,06-1,14 (m, 4H), 1,54-1,64 (m, 2H), 1,70-1,81 (m, 0,5H), 2,02-2,15 (m, 0,5H), 2,49 (s, 3H), 2,88-2,96 (m, 2H), 3,03-3,09 (m, 2H), 3,15-3,25 (m, 1H), 3,31-3,42 (m, 4H), 5,52-5,65 (m, 1H), 5,89-5,94 (m, 1H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,66-7,71 (m, 1H).

20 Ejemplo 39

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-(3-isopropoxipropil)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 3-isopropoxipropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró $(M+H)^+$ @ 383; RMN (d_6 DMSO, δ): 1,03-1,10 (m, 6H), 1,50-1,53 (m, 1H), 2,47-2,49 (m, 7H), 3,01 (m, 4H), 3,31-3,37 (m, 2H), 3,47-3,52 (m, 1H), 7,29-7,32 (d, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H).

Ejemplo 40

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-(3-isobutoxipropil)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 3-isobutoxipropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró $(M+H)^+$ @ 395; RMN (d_6 DMSO, δ): 0,83-0,87 (m, 6H), 1,56-1,62 (m, 1H), 1,72-1,80 (m, 1H), 2,49 (m, 5H), 3,01 (m, 6H), 3,08-3,14 (m, 2H), 3,32-3,39 (m, 2H), 5,56-5,64 (m, 1H), 5,88-5,93 (m, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,66-7,69 (m, 1H).

Ejemplo 41

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-[3-(metiltio)propil]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 3-metiltiopropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró $(M+H)^+$ @ 371; RMN (d_6 DMSO, δ): 1,57-1,67 (m, 1H), 2,02-2,05 (m, 3H), 2,49 (s, 6H), 2,97 (s, 1H), 3,01 (s, 7H), 3,08 (s, 1H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,68-7,71 (m, 1H).

Ejemplo 42

N-bencil-N'-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N-etilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por N-etilbencilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10%

ES 2 318 343 T3

al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 401; RMN (d₆DMSO, δ): 0,93-0,99 (t, 3H), 2,49 (d, 3H), 3,01 (m ancho, 4H), 3,16-3,21 (m, 2H), 4,39-4,44 (d, 2H), 7,16-7,31 (m, 5H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,65-7,68 (d, 1H).

Ejemplo 43

10 *N,N*-dibencil-*N'*-[(3*R*)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por *N,N*-dibencilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 463; RMN (d₆DMSO, δ): 1,82-1,89 (m, 1H), 2,02-2,10 (m, 1H), 2,47-2,48 (m, 4H), 2,49 (d, 3H), 3,12-3,19 (m, 0,5H), 3,35-3,41 (m, 0,5H), 4,37 (s, 2H), 4,42 (s, 2H), 7,13-7,32 (m, 11H), 7,61-7,85 (m, 1H).

Ejemplo 44

25 *N'*-[(3*R*)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-*N*-metil-*N*-(2-feniletil)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por *N*-metil-*N*-(2-feniletil)amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 401; RMN (d₆DMSO, δ): 1,81-1,91 (m, 1H), 1,98-2,13 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 2,73 (s, 3H), 2,76 (s, 2H), 2,91-2,99 (m, 1H), 3,13-3,18 (m, 1H), 3,25-3,48 (m, 2H), 3,60-3,75 (m, 1H), 4,05-4,21 (m, 1H), 5,82-5,96 (m, 1H), 7,13-7,27 (m, 5H), 7,30-7,33 (d, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H).

Ejemplo 45

40 *N'*-[(3*R*)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-*N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-*N*-metilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por *N*-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-*N*-metilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 461; RMN (d₆DMSO, δ): 1,80-2,07 (m ancho, 2H), 2,47-2,48 (d, 3H), 2,49 (d, 3H), 2,49 (d, 3H), 2,61-2,69 (m, 2H), 2,72-2,76 (d, 4H), 3,28-3,42 (m, 2H), 3,71-3,75 (m, 6H), 6,69-6,83 (m, 3H), 7,30-7,32 (d, 1H), 7,67-7,71 (m, 1H).

Ejemplo 46

55 *4*-bencil-*N'*-[(3*R*)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperidina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 4-bencilpiperidina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 441; RMN (d₆DMSO, δ): 0,93-1,08 (m, 2H), 1,48-1,57 (m, 2H), 1,61-1,72 (m, 1H), 1,81-1,91 (m, 1H), 1,99-2,12 (m, 1H), 2,49 (d, 3H), 2,47-2,48 (d, 4H), 2,50-2,53 (m, 2H), 2,59-2,64 (d, 1H), 3,30-3,37 (m, 0,5H), 3,62-3,71 (m, 0,5H), 3,83-3,93 (m, 1H), 4,07-4,13 (m, 1H), 6,11-6,18 (m, 1H), 7,13-7,32 (m, 6H), 7,66-7,71 (m, 1H).

Ejemplo 47

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-bencimidazol-2-ona. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 483.

Ejemplo 48

N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-fenilpiperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo ácido 6-metil-nicotínico por ácido 2-cloro-6-metilnicotínico y bencilamina por 1-fenilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 426; RMN (d₆DMSO, δ): 1,23-1,33 (m, 1H), 1,86-1,95 (m, 1H), 2,00-2,15 (m, 1H), 2,47 (d, 3H), 2,94 (m, 3H), 3,08-3,13 (m, 4H), 3,35-3,52 (m, 3H), 3,59-3,76 (m, 1H), 4,06-4,26 (m, 1H), 6,27-6,40 (m, 1H), 6,73-6,83 (m, 1H), 6,88-6,97 (m, 2H), 7,15-7,34 (m, 3H).

Ejemplo 49

N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-[2-(dietilamino)etil]-N-metilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal bis-TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 362; RMN (d₆DMSO, δ): 1,25-1,26 (m, 6H), 2,11-2,20 (m, 1H), 2,50-2,52 (m, 3H), 2,96-3,02 (m, 4H), 3,10-3,30 (m, 4H), 3,42-3,47 (m, 0,5H), 3,55-3,60 (m, 3H), 3,67-3,70 (m, 1H), 3,76-3,99 (m, 3H), 4,20-4,24 (m, 0,5H), 4,53-4,69 (d, 1H), 7,05-7,14 (m, 2H), 7,84-7,85 (d, 1H).

Ejemplo 50

N-bencil-N-etil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-bencil-N-etilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 367; RMN (d₆DMSO, δ): 1,02-1,06 (m, 3H), 1,96-2,03 (m, 1H), 2,09-2,17 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,35-3,49 (m, 3H), 3,60-3,63 (m, 0,5H), 3,69-3,74 (m, 0,5H), 3,83-3,88 (m, 1H), 3,96-3,99 (m, 0,5H), 4,18-4,22 (m, 0,5H), 4,65-4,70 (m, 2,5H), 4,80-4,83 (m, 0,5H), 6,63-6,64 (d, 1H), 7,05-7,13 (dd, 1H), 7,27-7,40 (m, 5H), 7,76-7,78 (dd, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H).

Ejemplo 51

N-bencil-N-isopropil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-bencil-N-isopropilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 381; RMN (d₆DMSO, δ): 1,03-1,09 (m, 6H), 1,86-1,91 (m, 1H), 2,02-2,11 (m, 1H), 2,52 (s ancho, 3H), 3,33-3,35 (t ancho, 1H), 3,52-3,55 (m, 1H), 3,65-3,79 (m, 2H), 3,90-3,94 (m, 0,5H), 4,10-4,14 (m, 0,5H), 4,51-4,56 (d, 1H), 4,65-4,68 (m, 0,5H), 4,72-4,79 (m, 1H), 4,81-4,86 (m, 0,5H), 6,16-6,19 (m ancho, 1H), 7,04-7,14 (dd, 1H), 7,26-7,29 (t ancho, 1H), 7,34-7,41 (m, 5H), 7,74-7,77 (m, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 52

N-bencil-N-butil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-bencil-N-butilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 393; RMN (d₆DMSO), 0,76-0,77 (d, 3H), 1,07-1,14 (m, 2H), 1,50-1,55 (m, 2H), 1,97-2,03 (m, 1H), 2,09-2,16 (m, 1H),
10 2,52 (s, 3H), 3,32-3,34 (m, 31H), 3,61-3,64 (m, 0,5H), 3,68-3,74 (m, 0,5H), 3,83-3,86 (m, 1H), 3,95-3,98 (t, 0,5H), 4,17-4,21 (c, 0,5H), 4,67-4,73 (m, 2H), 4,77-4,83 (m, 1H), 6,61 (s ancho, 1H), 7,29-7,40 (m, 5H), 7,76-7,78 (d, 1H), 8,86-8,90 (m, 1H).

15 Ejemplo 53

N,N-dibencil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea

- 20 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N,N-dibencilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 429; RMN (d₆DMSO): 1,93-1,94 (m, 1H), 2,07-2,14 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 3,38-3,39 (d, 1H), 3,59-3,62 (m, 0,5H), 3,67-3,72 (m, 0,5H), 3,76-3,85 (m, 1H), 3,95-3,98 (t, 1H), 4,15-4,19 (c, 1H), 4,64-4,67 (d, 2H), 4,83 (d, 1H), 6,82 (s, 1H),
25 7,06-7,13 (dd, 1H), 7,29-7,34 (m, 10H), 7,73-7,77 (t, 1H), 8,83-8,90 (d, 1H).

Ejemplo 54

30 *N-bencil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2-feniletil)urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-bencil-N-(2-feniletil)amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 443; RMN (d₆DMSO): 1,88-1,95 (m, 1H), 2,05-2,13 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,91-2,98 (m, 2H), 3,38-3,54 (m, 1H), 3,64-3,74 (m, 2H), 3,77-3,85 (m, 1H), 3,92-3,96 (c, 1H), 4,15-4,18 (c, 1H), 4,60-4,76 (m, 3H), 6,43-6,49 (dd, 1H), 7,07-7,13 (dd, 1H), 7,19-7,36 (m, 10H), 7,77-7,80 (t, 1H), 8,86-8,92 (d, 1H).

40 Ejemplo 55

N³,N³-dietil-N¹-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1,3-dicarboxamida

- 45 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N,N-dietilpiperidina-3-carboxamida. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 416; RMN (d₆DMSO): 0,98-1,04 (m, 6H), 1,22-1,25 (m, 1H), 1,47-1,54 (m, 1H), 1,84-1,94 (m, 1H), 2,00-2,07 (m, 1H), 2,11-2,19 (m, 1H), 2,52 (s, 3H), 2,74-2,89 (m, 3H), 3,17-3,43 (m, 6H), 3,52-3,62 (m, 1H), 3,72-3,75 (m, 0,5H), 3,85-3,93 (m, 1H), 3,97-4,03 (m, 0,5H), 4,20-4,27 (m, 1H), 4,35-4,37 (d, 0,5H), 4,54-4,57 (d, 0,5H), 4,62-4,70 (m, 1H), 6,75 (m ancho, 1H), 7,04-7,13 (dd, 1H), 7,77-7,79 (d, 1H), 8,85-8,90 (m, 1H).

55 Ejemplo 56

N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzimidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida

- 60 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-piperidin-4-il-1,3-dihidro-2H-benzimidazol-2-ona. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (N4+H)⁺ @ 449; RMN (d₆DMSO): 1,03-1,06 (d, 2H), 1,25-1,30 (m, 1H), 1,62-1,70 (m, 1H), 1,85-1,97 (m, 1H), 2,06-2,23 (m, 1H), 2,51-2,52 (d, 3H), 2,75-2,85 (m, 1H), 3,43-3,75 (m, 2H), 4,09-4,21 (m, 3H), 6,33-6,39 (m, 1H), 6,94-6,96 (m, 4H), 7,09-7,14 (m, 1H), 7,75-7,81 (m, 1H), 8,55-8,58 (m, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 57

4-etil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-etilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal bis-TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 346; RMN (d₆DMSO): 0,94-0,97 (m, 3H), 2,01-2,07 (m, 1H), 2,11-2,24 (m, 1H), 2,19-2,41 (m, 4H), 2,52 (s, 3H),
10 2,64-2,66 (m, 2H), 2,97-3,02 (m, 1H), 3,36-3,38 (m, 2H), 3,39-3,69 (m, 4H), 3,85-3,92 (m, 1H), 3,99-4,02 (m, 0,5 H), 4,18-4,24 (m, 0,5H), 7,04-7,07 (m, 1H), 7,37-7,41 (d, 1H), 7,73-7,79 (m, 1H).

Ejemplo 58

- 15 *4-bencil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-bencilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal bis-TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 408; RMN (d₆DMSO): 1,99-2,04 (m, 1H), 2,11-2,18 (m, 1H), 2,36-2,39 (m, 4H), 2,52 (s, 1H), 3,42-3,44 (m, 3H), 3,52-3,65 (m, 6H), 3,69-3,76 (m, 1H), 3,82-3,91 (m, 1 H), 3,98-4,01 (m, 0,5H), 4,19-4,22 (m, 0,5H), 4,61-4,65 (m, 0,5H), 4,72-4,76 (m, 0,5H), 6,99-7,12 (m, 2H), 7,26-7,41 (m, 5H), 7,77-7,79 (d, 1H), 8,86-8,90 (d, 1H).

25

Ejemplo 59

- 30 *N-metil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N-propilurea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-metil-N-propilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 305; RMN (d₆DMSO): 0,75-0,80 (t, 3H), 1,43-1,55 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,23-3,28 (t, 2H), 3,50-3,79 (m ancho, 2H), 3,93-4,03 (m ancho, 1H), 5,80-5,87 (m ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,71-7,75 (dd, 1H), 8,81-8,82 (d, 1H).

Ejemplo 60

- N-isobutil-N-metil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-isobutil-N-metilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 319; RMN (d₆DMSO): 0,81-0,84 (d, 6H), 1,84-1,99 (m, 2H), 2,08-2,19 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,85 (s, 3H), 3,13-3,15 (d, 2H), 3,50-3,79 (m ancho, 3H), 3,94-4,04 (m ancho, 1H), 5,75-5,84 (m ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

Ejemplo 61

- 55 *N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea*

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-metil-N-(3-metilbutil) amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 333; RMN (d₆DMSO): 0,84-0,86 (d, 6H), 1,37-1,54 (m, 3H), 1,89-2,00 (m, 3H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,07-2,20 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,84 (s, 3H), 3,32-3,37 (t, 2H), 3,50-3,79 (m ancho, 3H), 3,93-4,04 (m ancho, 1H), 4,52-4,59 (m ancho, 1H), 5,78-5,85 (m ancho, 1H), 7,04-7,06 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

65

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 62

N-metil-N'-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)-N-prop-2-inilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-metil-N-prop-2-inilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 301; RMN (d₆DMSO): 1,87-1,99 (m, 1H), 2,07-2,17 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,74-2,76 (t, 1H), 2,94 (s, 3H), 3,50-3,76 (m ancho, 3H), 3,92-4,02 (m ancho, 1H), 4,25-4,26 (d, 1H), 4,51-4,58 (s ancho, 1H), 6,20-6,28 (s ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,70-7,73 (dd, 1H), 8,80-8,81 (d, 1H).

Ejemplo 63

N-etil-N'-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)-N-propilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-etil-N-propilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 319; RMN (d₆DMSO): 0,76-0,81 (t, 3H), 1,04-1,09 (t, 3H), 1,47-1,59 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,20-3,34 (m, 4H), 3,49-3,78 (m ancho, 2H), 3,92-4,03 (s ancho, 1H), 4,53-4,63 (s ancho, 1H), 5,70-5,78 (s ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,71-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

Ejemplo 64

N-isopropil-N'-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)-N-propilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-isopropil-N-propilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 333; RMN (d₆DMSO): 0,77-0,82 (t, 3H), 1,08-1,10 (d, 6H), 1,12-1,15 (d, 1H), 1,56-1,66 (m, 2H), 1,88-1,99 (m, 1H), 2,09-2,19 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,07-3,12 (t, 2H), 3,51-3,78 (m ancho, 2H), 3,94-4,03 (m ancho, 1H), 4,31-4,41 (m, 1H), 4,55-4,62 (m ancho, 1H), 7,03-7,08 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

Ejemplo 65

N-(sec-butil)-N'-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)-N-propilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-(sec-butil)-N-propilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 347; RMN (d₆DMSO): 0,78-0,84 (m, 6H), 1,07-1,09 (d, 3H), 1,33-1,42 (m, 1H), 1,48-1,66 (m, 3H), 1,88-2,00 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,97-3,18 (m, 2H), 3,49-3,78 (m ancho, 4H), 3,91-4,03 (m ancho, 1H), 4,05-4,12 (c, 1H), 4,51-4,60 (m, 2H), 5,57-5,66 (m ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,83 (d, 1H).

Ejemplo 66

N,N-dibutil-N'-((3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N,N-dibutilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 361; RMN (d₆DMSO): 0,83-0,88 (t, 6H), 1,18-1,30 (m, 4H), 1,50-1,59 (m, 4H), 1,89-2,01 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,27-3,32 (t, 4H), 3,50-3,79 (m, 2H), 3,95-4,03 (m, 1H), 4,54-4,61 (m, 1H), 5,67-5,74 (m, 1H), 7,04-7,06 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 67

N-(2-cianoetil)-*N*-ciclopropil-*N'*-{*(3R)*-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3-(ciclopropilamino)propanonitrilo. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 341; RMN (d₆DMSO): 0,71-0,73 (m, 4H), 1,87-1,98 (m, 1H), 2,07-2,19 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,54-2,61 (m, 1H),
10 2,68-2,72 (m, 2H), 3,54-3,76 (m, 4H), 3,92-3,98 (m, 1H), 4,49-4,55 (m, 1H), 5,90-5,96 (m, 1H), 7,06-7,09 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 8,85-8,86 (d, 1H).

Ejemplo 68

- 15 *2*-etil-*N*-{*(3R)*-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1-carboxamida

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-etilpiperidina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 343; RMN (d₆DMSO): 0,78-0,83 (m, 3H), 1,29-1,52 (m, 6H), 1,58-1,76 (m, 1H), 1,89-2,02 (m, 1H), 2,09-2,21 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,74-2,83 (m, 1H), 3,52-3,78 (m ancho, 3H), 3,97-4,03 (m, 2H), 4,21-4,27 (m, 1H), 4,56-4,64 (m, 1H), 5,96-6,06 (m, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,71-7,75 (m, 1H), 8,81-8,83 (m, 1H).

25

Ejemplo 69

- 30 *N*-{*(3R)*-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-propilpiperidina-1-carboxamida

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 4-propilpiperidina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 359; RMN (d₆DMSO): 0,79-0,84 (t, 3H), 0,97-1,12 (m, 4H), 1,15-1,32 (m, 3H), 1,48-1,52 (dd, 2H), 1,91-2,02 (m, 1H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,68 (m, 2H), 3,50-3,80 (m ancho, 3H), 3,98-4,05 (m ancho, 1H), 4,13-4,17 (m, 2H), 4,56-4,65 (m, 1H); 7,03-7,06 (d, 1 HO), 7,71-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

Ejemplo 70

- N*-{*(3R)*-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}azepano-1-carboxamida

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por azepano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 331; RMN (d₆DMSO): 1,41-1,48 (m, 4H), 1,56-1,64 (m, 4H), 1,89-2,00 (m, 1H), 2,09-2,20 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,39-3,48 (m, 5H), 3,50-3,79 (m ancho, 2H), 3,96-4,05 (m ancho, 1H), 4,55-4,64 (m ancho, 1H), 7,03-7,06 (d, 1H), 7,72-7,75 (dd, 1H), 8,82-8,83 (d, 1H).

50

Ejemplo 71

- 55 *N*-etil-*N*-(2-metoxietil)-*N'*-{*(3R)*-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea

- Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por *N*-etil-*N*-(2-metoxietil)amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 335; RMN (d₆DMSO): 1,04-1,09 (t, 3H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,24 (s, 3H), 3,34-3,47 (m, 6H), 3,50-3,79 (m, 3H), 3,51-3,79 (m, 3H), 3,87-3,99 (m, 1H), 4,47-4,55 (m, 1H), 6,01-6,08 (m ancho, 1H), 7,05-7,07 (d, 1H), 7,74-7,77 (dd, 1H), 8,85-8,86 (d, 1H).

65

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 72

N-(2-metoxietil)-*N'*-[(3*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-*N*-propilurea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por *N*-(2-metoxietil)-*N*-propilamina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 349; RMN (d₆DMSO): 0,77-0,82 (t, 3H), 1,49-1,61 (m, 2H), 1,84-1,97 (m, 1H), 2,05-2,16 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,29-3,34 (t, 2H), 3,40-3,49 (m, 4H), 3,52-3,77 (m ancho, 3H), 3,87-3,98 (m ancho, 1H), 4,48-4,54 (m, 1H), 6,03-6,09 (m, 1H), 7,05-7,07 (m, 1H), 7,74-7,78 (dd, 1H), 8,85-8,86 (d, 1H).

Ejemplo 73

N,N-bis(2-metoxietil)-*N'*-[(3*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por *N,N*-bis(2-metoxietil)amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 365; RMN (d₆DMSO): 1,81-1,92 (m, 1H), 2,03-2,15 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,24 (s, 6H), 3,47-3,77 (m, 1H), 3,85-3,97 (m, 1H), 4,42-4,52 (m, 1H), 6,22-6,28 (m ancho, 1H), 7,05-7,08 (d, 1H), 7,76-7,79 (dd, 1H), 8,86-8,87 (d, 1H).

Ejemplo 74

1,3,3-trimetil-N-[(3*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1,3,3-trimetil-6-azabicyclo[3.2.1]octano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 385; RMN (d₆DMSO): 0,85-0,86 (d, 3H), 0,90 (s, 3H), 1,02-1,03 (d, 3H), 1,11-1,19 (t, 2H), 1,26-1,40 (c, 2H), 1,50-1,57 (m, 1H), 1,92-2,07 (m, 2H), 2,10-2,21 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,97-3,00 (dd, 1H), 3,27-3,32 (d, 1H), 3,52-3,83 (m, 2H), 3,95-4,06 (m, 1H), 4,28-4,32 (m, 1H), 4,57-4,66 (m ancho, 1H), 7,04-7,07 (d, 1H), 7,73-7,77 (dd, 1H), 8,84-8,85 (d, 1H).

Ejemplo 75

N-metil-*N'*-[(3*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-*N*-(2-feniletíl)urea

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por *N*-metil-*N*-(2-feniletíl)amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 367; RMN (d₆DMSO): 1,76-1,83 (m, 0,5H), 1,86-1,92 (m, 0,5H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,66-2,63 (m, 1H), 2,72 (s, 3H); 2,78 (s, 1H), 3,18 (m, 1H), 3,38-3,52 (m, 3H), 3,60-3,68 (m, 2H), 4,02-4,06 (m, 0,5H), 4,18-4,23 (m, 0,5H), 6,17-6,25 (dd, 1H), 7,16-7,34 (m, 5H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,59 (d, 1H).

Ejemplo 76

4-sec-butil-N-[(3*R*)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-sec-butilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 374; RMN (d₆DMSO): 0,82-0,90 (m, 6H), 1,20-1,28 (m, 1H), 1,43-1,51 (m, 1H), 1,75-1,92 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,26-2,43 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,23 (m, 3H), 3,44-3,54 (m, 3H); 3,59-3,69 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 0,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 6,45-6,51 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 77

4-(2-etoxietil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(2-etoxietil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 390; RMN (d₆DMSO): 1,07-1,11 (m, 3H), 1,75-1,93 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,23 (m, 3H), 3,38-3,42 (m, 3H), 3,43-3,49 (m, 4H), 3,61-3,69 (m, 1H), 4,04-4,07 (m, 0,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 6,47-6,53 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 78

4-ciclohexil-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-ciclohexilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 400; RMN (d₆DMSO): 1,02-1,24 (m, 6H), 1,55-1,57 (d, 1H), 1,71-1,73 (m, 4H), 1,99-2,09 (m, 1H), 2,17-2,22 (m ancho, 1H), 2,37-2,43 (m, 4H), 2,50 (s, 3H), 3,20-3,28 (m, 4H), 3,31-3,34 (dd, 1H), 3,44-3,69 (m, 2H), 4,03-4,07 (m, 1H), 4,19-4,22 (m, 1H), 6,46-6,51 (dd, 1H), 7,31-7,33 (m, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,59 (m, 1H).

Ejemplo 79

N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-(2-tien-2-iletil)piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(2-tien-2-iletil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 426; RMN (d₆DMSO): 1,79-1,92 (m, 1H), 1,98-2,11 (m, 1H), 2,34-2,41 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 2,52-2,60 (m, 2H), 2,93-2,98 (m, 3H), 3,23-3,28 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,05-4,08 (m, 0,5H), 4,20-4,24 (m, 0,5H), 6,50-6,55 (dd, 1H), 6,87-6,89 (m, 1H), 6,91-6,94 (m, 1H), 7,29-7,33 (m, 2H), 7,79-7,84 (m, 1H).

Ejemplo 80

N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(2-oxo-2-piperidin-1-iletil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 443; RMN (d₆DMSO): 1,41-1,58 (m, 8H), 1,77-1,93 (m, 2H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,31-2,37 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 3,11-3,13 (d, 2H), 3,24 (s ancho, 2H), 3,39-3,45 (s ancho, 4H), 3,58-3,70 (m, 2H), 4,03-4,08 (m, 0,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 6,49-6,55 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (t, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 81

4-(ciclohexilcarbonil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(ciclohexilcarbonil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro

ES 2 318 343 T3

de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 426; RMN (d₆DMSO): 1,10-1,19 (m, 1H), 1,24-1,34 (m, 4H), 1,58-1,69 (m, 6H), 1,78-1,93 (m, 1H), 1,99-2,11 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,53-2,64 (m, 1H), 3,22-3,24 (m, 4H), 3,41-3,55 (m, 6H), 3,60-3,71 (m, 1H), 4,06-4,10 (m, 0,5H), 6,59-6,64 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,84 (t, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 82

10 *N-bencil-N-(2-hidroxi-etil)-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-(bencilamino)etanol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 383; RMN (d₆DMSO): 1,79-1,91 (m, 2H), 1,99-2,13 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,16-3,24 (m, 2H), 3,41-3,51 (m, 3H), 3,57-3,69 (m, 2H), 4,09-4,14 (m, 0,5H), 4,23-4,26 (m, 0,5H), 4,44-4,50 (d, 2H), 4,90-5,02 (m, 1H), 6,52-6,58 (dd, 1H), 7,14-7,15 (d, 1H), 7,21-7,35 (m, 5H), 7,78-7,78-7,80 (d, 1H), 8,57 (s, 1H).

Ejemplo 83

25 *N-(2-hidroxi-2-fenilet-il)-N-metil-N'-[1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2-(metilamino)-1-feniletanol. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 383; RMN (d₆DMSO): 1,75-1,91 (m, 1H), 1,98-2,09 (m, 1H), 2,50 (m, 3H), 2,70-2,76 (d, 3H), 3,18-3,24 (m, 1H), 3,44-3,54 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 4,03-4,06 (m, 0,5H), 4,18-4,21 (m, 0,5H), 4,69-4,75 (d, 1H), 5,55-5,62 (d, 1H), 6,24-6,33 (dt, 1H), 7,20-7,26 (m, 1H), 7,29-7,36 (m, 5H), 7,80-7,84 (t, 1H), 8,58-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 84

40 *N-metil-N'-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N-(2-piridin-2-ilet-il)urea*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por N-metil-N-(2-piridin-2-ilet-il) amina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 368; RMN (d₆DMSO): 1,78-1,91 (m, 1H), 1,96-2,09 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,71-2,77 (d, 3H), 2,83-2,86 (t, 1H), 2,90-2,92 (t, 1H), 3,17-3,21 (m, 1H); 3,43-3,68 (m, 5H), 4,01-4,05 (m, 0,5H), 4,17-4,20 (m, 0,5H), 6,26-6,33 (dd, 1H), 7,17-7,28 (m, 2H), 7,32-7,34 (dd, 1H), 7,64-7,72 (m, 1H), 7,79-7,83 (t, 1H), 8,45-8,49 (dd, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 85

55 *4-hidroxi-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperidina-1-carboxamida*

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 4-hidroxipiperidina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 331; RMN (d₆DMSO): 1,15-1,27 (m, 2H), 1,61-1,69 (m, 2H), 1,75-1,93 (m, 1H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,82-2,91 (m, 2H); 3,21-3,24 (m, 1H), 3,41-3,72 (m, 6H), 4,03-4,07 (m, 0,5H), 4,18-4,22 (m, 0,5H), 6,64 (m ancho, 1H); 6,44-6,50 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (t, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 86

N¹-{[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperidina-1,4-dicarboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por piperidina-4-carboxamida. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 360; RMN (d₆DMSO): 1,29-1,42 (m, 2H), 1,61-1,67 (m ancho, 2H), 1,78-1,92 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,17-2,27 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,59-2,69 (m, 2H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,59-3,70 (m, 2H), 3,89-3,92 (d ancho, 1H), 3,96-3,99 (d ancho, 1H); 4,04-4,08 (m, 0,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 6,45-6,51 (dd, 1H), 6,57-6,76 (d, 1H), 7,22-7,24 (d, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,84 (t, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 87

N-{[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 375; RMN (d₆DMSO): 1,48-1,55 (dt, 4H), 1,77-1,92 (m, 1H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 3,21-3,25 (m, 1H), 3,36-3,39 (m, 3H), 3,43-3,54 (m, 2H), 3,59-3,69 (m, 2H), 3,87-3,89 (d, 4H), 4,04-4,07 (m, 0,5H), 4,19-4,22 (m, 0,5H), 6,54-6,60 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,59 (dd, 1H).

Ejemplo 88

2,6-dimetil-N-{[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]morfolina-4-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 2,6-dimetilmorfolina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 347; RMN (d₆DMSO): 1,04-1,05 (d, 3H), 1,07-1,08 (d, 3H), 1,79-1,92 (m, 1H), 1,98-2,12 (m, 1H), 2,23-2,34 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,94-3,04 (m, 1H), 3,21-3,24 (m, 2H), 3,46-3,55 (m, 2H), 3,60-3,71 (m, 2H), 3,76-3,78 (d, 1H), 3,83-3,86 (d, 1H), 4,06-4,10 (m, 0,5H), 4,20-4,24 (m, 0,5H), 6,49-6,55 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,84 (t, 1H), 8,57-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 89

N-{[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-fenilpiperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-fenilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 394; RMN (d₆DMSO): 1,80-1,95 (m, 1H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 3,04-3,06 (t, 2H), 3,09-3,11 (t, 2H), 3,24-3,27 (m, 1H), 3,39-3,41 (t, 2H), 3,46-3,48 (t, 2H), 3,49-3,58 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 4,08-4,11 (m, 0,5H), 4,23-4,26 (m, 0,5H), 6,62-6,68 (dd, 1H), 6,78-6,82 (m, 1H), 6,94-6,98 (t, 2H), 7,20-7,24 (c, 2H), 7,30-7,34 (t, 1H), 7,79-7,84 (cd, 1H), 8,58-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 90

N-{[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-piridin-2-ilpiperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-piridin-2-ilpiperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se

ES 2 318 343 T3

lioofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 395; RMN (d₆DMSO): 1,79-1,84 (m, 0,5H), 1,87-1,93 (m, 0,5H), 1,99-2,10 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 3,40-3,42 (m, 6H), 3,45-3,46 (m, 4H), 3,48-3,57 (m, 1H), 3,60-3,71 (m, 1H), 4,07-4,11 (m, 0,5H), 4,22-4,25 (m, 0,5H), 6,60-6,66 (m, 2H), 6,81-6,85 (t, 1H), 7,29-7,33 (t, 1H), 7,51-7,55 (c, 1H), 7,79-7,83 (c, 1H), 8,09-8,11 (t, 1H), 8,56-8,59 (d, 1H).

Ejemplo 91

10 4-(2-fluorofenil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(2-fluorofenil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 410; RMN (d₆DMSO): 1,77-1,84 (m, 0,5H), 1,86-1,91 (m, 0,5H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,26-2,28 (t, 2H), 2,30-2,32 (t, 2H); 2,49 (s, 3H), 3,20-3,26 (m, 3H), 3,45-3,48 (d, 2H), 3,49-3,55 (m, 1H), 3,59-3,69 (m, 2H), 4,04-4,07 (m, 0,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 7,24-7,33 (m, 6H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,59 (m, 1H).

Ejemplo 92

25 4-(4-fluorofenil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(4-fluorofenil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 410; RMN (d₆DMSO): 1,81-1,86 (m, 0,5H), 1,88-1,94 (m, 0,5H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,89-2,93 (m, 2H); 2,95-2,97 (t, 2H), 3,41-3,43 (t, 2H), 3,51-3,58 (m, 1H), 3,61-3,72 (m, 2H), 4,08-4,12 (m, 1H), 4,23-4,26 (m, 1H), 6,61-6,67 (dd, 1H), 6,96-7,16 (m, 4H), 7,31-7,34 (dd, 1H), 7,80-7,84 (m, 1H), 8,58-8,61 (d, 1H).

Ejemplo 93

40 4-(2-metoxifenil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperazina-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(2-metoxifenil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 424; RMN (d₆DMSO): 1,81-1,86 (m, 0,5H), 1,88-1,96 (m, 0,5H), 2,00-2,12 (m, 1H), 2,49 (s, 3H), 2,82-2,95 (m, 5H), 3,44-3,58 (m, 5H), 3,61-3,72 (m, 2H), 3,77-3,79 (d, 3H), 4,07-4,11 (m, 0,5H), 4,23-4,26 (m, 0,5H), 6,56-6,62 (dd, 1H), 6,87-6,90 (m, 2H), 6,93-6,99 (m, 2H), 7,31-7,34 (d, 1H), 7,80-7,84 (t, 1H), 8,58-8,60 (d, 1H).

Ejemplo 94

55 4-metil-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-1,4-diazepano-1-carboxamida

Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-metil-1,4-diazepano. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 404; RMN (d₆DMSO): 1,68-1,78 (m, 2H), 1,80-1,94 (m, 1H), 1,97-2,10 (m, 1H), 2,21-2,24 (d, 3H); 2,37-2,48 (m, 5H), 2,50 (s, 3H), 3,40-3,58 (m, 5H), 3,61-3,69 (m, 2H), 4,05-4,10 (m, 0,5H), 4,21-4,25 (m, 0,5H), 6,17-6,24 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H).

ES 2 318 343 T3

Ejemplo 95

4-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino)carbonil]piperazin-1-il}acetato de etilo

- 5 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por piperazin-1-ilacetato de etilo. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M+H)⁺ @ 404; RMN (d₆DMSO): 1,16-1,20 (m, 3H), 1,77-1,83 (m, 0,5H), 1,85-1,91 (m, 0,5H), 1,98-2,10 (m, 1H), 2,41-2,43 (t, 2H); 2,45-2,47 (t, 2H), 2,50 (s, 3H), 3,24-3,25 (m, 2H), 3,30-3,31 (m, 2H), 3,43-3,54 (m, 4H), 3,60-3,70 (m, 2H), 4,05-4,11 (m, 2,5H), 4,19-4,23 (m, 0,5H), 6,49-6,55 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (m, 1H), 8,57-8,59 (d, 1H).

15 Ejemplo 96

N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-4-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxamida

- 20 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 1-(4-nitrofenil)piperazina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 437; RMN (d₆DMSO): 1,82-1,87 (m, 0,5H), 1,87-1,95 (m, 0,5H), 1,91 (s, 2H), 2,00-2,13 (m, 1H), 2,50 (s, 3H), 2,84 (m, 4H), 3,53-3,72 (m, 7H), 4,07-4,12 (m, 0,5H), 4,23-4,28 (m, 0,5H), 6,64-6,70 (dd, 1H), 7,00-7,05 (m, 2H), 7,31-7,34 (t, 1H), 7,80-7,84 (t, 1H), 8,04-8,08 (m, 2H), 8,58-8,60 (d, 1H).

30 Ejemplo 97

3-(metoximetil)-N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]piperidina-1-carboxamida

- 35 Se usó el procedimiento descrito en el ejemplo 1 pero sustituyendo bencilamina por 3-metoximetilpiperidina. Después del tratamiento, el producto en bruto se purificó por HPLC usando una columna C-18 y una mezcla de disolventes que variaba en un gradiente de acetonitrilo del 10% al 90%/agua que contenía TFA al 0,1%. Las fracciones puras se liofilizaron para producir el compuesto del título en forma de la sal TFA. Éste se disolvió en cloruro de metileno y se agitó con una resina de MP-carbonato para producir el producto deseado en forma de la base libre: el análisis por MS mostró (M-H)⁺ @ 361; RMN (d₆DMSO): 1,06-1,17 (m, 0,5H), 1,23-1,37 (m, 3H), 1,77-1,84 (m, 0,5H), 1,85-1,92 (m, 0,5H), 1,96-2,10 (m, 1H), 2,37-2,47 (m, 1H), 2,51 (s, 3H), 2,61-2,71 (m, 1H), 3,13-3,19 (m, 2H), 3,21-3,23 (d, 3H), 3,42-3,55 (m, 1H), 3,60-3,69 (m, 1H), 3,74-3,94 (m, 2H), 4,03-4,17 (m, 0,5H), 4,18-4,22 (m, 0,5H), 6,42-6,48 (dd, 1H), 7,31-7,33 (d, 1H), 7,79-7,83 (t, 1H), 8,56-8,59 (d, 1H).

45

50

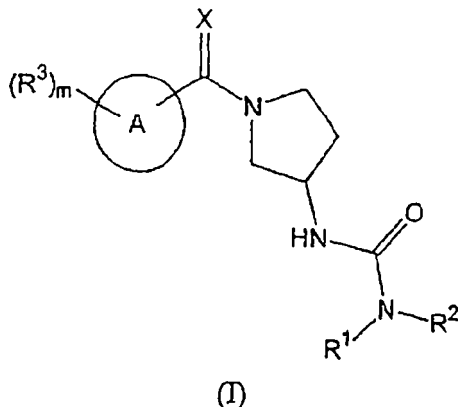
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de fórmula (I)



o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, en la que

A se selecciona entre el grupo que consiste en piridazinilo, piridinilo, N-óxido de piridina, pirimidinilo, indol-3-ilo, pirazol-4-ilo, pirazinilo, isoxazol-4-ilo y triazinilo;

R¹ y R² se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alquilo, alquinilo, arilo, arilalquilo, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, hidroxialquilo, (NR^AR^B)alquilo y (NR^AR^B)carbonilo; o

R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco a siete miembros que contiene cero o un heteroátomo adicional seleccionado entre el grupo que consiste en nitrógeno, oxígeno y azufre, donde los átomos restantes son carbonos; donde el anillo puede estar opcionalmente sustituido con uno, dos, tres o cuatro sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en alcoxi, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alcóxicarbonilalquilo, alquilo, alquileno, alquilcarbonilo, alquilsulfanilalquilo, arilo, arilalquilo, arilcarbonilo, arilcarbonilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, (cicloalquil)carbonilo, (cicloalquil)carbonilalquilo, etilendioxi, haloalcoxi, haloalquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo, heterocicilcarbonilo, heterocicilcarbonilalquilo, hidroxilo, hidroxialquilo, NR^AR^B, (NR^AR^B)alquilo y (NR^AR^B)carbonilo;

R³, en cada caso, se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquenilo, alcoxi, alcoxialquilo, alcóxicarbonilo, alquilo, alquilcarbonilo, alquilsulfanilo, arilo, arilalquilo, ariloxi, ciano, cianoalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, halo, haloalquilo, heterociclo, hidroxilo, hidroxialquilo y nitro;

X se selecciona entre el grupo que consiste en O y S;

m es 0-4; y

R^A y R^B se seleccionan independientemente entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquenilo, alcoxialquilo, alquilo, alquinilo, alquilcarbonilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, (cicloalquil)alquilo, heterociclilo, heterociclilalquilo e hidroxialquilo.

2. El compuesto de la reivindicación 1 en el que A es piridinilo.

3. El compuesto de la reivindicación 2 en el que R³ es alquilo; X es O; y m es 1.

4. El compuesto de la reivindicación 3 en el que uno de R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alquilo y (NR^AR^B)alquilo.

5. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo, arilalquilo e hidroxialquilo; y R² es arilalquilo.

6. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² es heterociclilalquilo.

7. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y alcoxialquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo y alquinilo.

8. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y cianoalquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en cicloalquilo y (cicloalquil)alquilo.

9. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en cianoalquilo, haloalquilo e hidroxialquilo.

10. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilenos y alquilo.

11. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilo, etilendioxi, heterociclilo, hidroxilo y (NR^AR^B)carbonilo.

12. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de oxígeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes alquilo.

13. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alcoxycarbonilalquilo, alquilo, arilo, arilalquilo, cicloalquilo, cicloalquilcarbonilo, heterociclilo, heterocicliclilalquilo y heterocicliclilcarbonilalquilo.

14. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos.

15. El compuesto de la reivindicación 3 en el que R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de siete miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente alquilo.

16. El compuesto de la reivindicación 2 en el que cada R³ se selecciona independientemente entre el grupo que consiste en alquilo y halo; X es O; y m es 2.

17. El compuesto de la reivindicación 16 donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno y alquilo; y R² se selecciona entre el grupo que consiste en alcoxialquilo, alquilo y alquilsulfanilalquilo.

18. El compuesto de la reivindicación 16 donde R¹ se selecciona entre el grupo que consiste en hidrógeno, alquilo y arilalquilo; y R² es arilalquilo.

19. El compuesto de la reivindicación 16 donde R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de cinco miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con uno o dos sustituyentes seleccionados entre el grupo que consiste en alquilenos y alquilo.

20. El compuesto de la reivindicación 16 donde R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene cero heteroátomos adicionales donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un sustituyente seleccionado entre el grupo que consiste en arilalquilo y heterociclilo.

21. El compuesto de la reivindicación 16 donde R¹ y R², junto con el átomo de nitrógeno al que están unidos, forman un anillo de seis miembros que contiene un átomo de nitrógeno adicional donde los átomos restantes son carbonos, donde el anillo está opcionalmente sustituido con un grupo arilo.

22. Un compuesto de la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en

N-bencil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;

N-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-1-pirrolidinacarboxamida;

N-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}-N'-[3-(4-morfolinil)propil]urea;

N-[2-(1H-imidazol-4-il)etil]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;

N-[2-(1H-indol-3-il)etil]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;

ES 2 318 343 T3

- N-etil-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-isobutil-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 5 N-(1-metilbutil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-neopentilurea;
- N-(3,3-dimetilbutil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 10 N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-(2,2,2-trifluoroetil)urea;
- N-(2-metoxi-1-metiletil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 15 N-(2-etoxietil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-(tetrahidro-3-furanilmetil)urea;
- N-(cianometil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 20 N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-2-propinilurea;
- N-(ciclopropilmetil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 25 N-ciclobutil-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-ciclohexil-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-(4-metilciclohexil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 30 N-(ciclohexilmetil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-cicloheptil-N'-{(3R)-2-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 35 N-[(1S)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-[(1R)-1-(hidroximetil)-3-metilbutil]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-[(1S)-2-hidroxi-1-feniletill]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 40 N-(3-isopropoxipropil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-(2,3-dihidroxipropil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 45 N-[(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil]-N'-[2-(2-tienil)etil]urea;
- N-[2-(5-metoxi-1H-indol-3-il)etil]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-(2,4-difluorobencil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 50 N-(3,3-difenilpropil)-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- N-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletill]-N'-{(3R)-1-[(6-metil-3-piridinil)carbonil]-3-pirrolidinil}urea;
- 55 N-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-[(1S)-1-feniletill]urea;
- N,N-dibutil-N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
- N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N-isopropil-N-(2-metoxietil)urea;
- 60 N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-1,3,3-trimetil-6-azabicclo[3.2.1]octano-6-carbo-
- xamida;
- N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-[(1R)-2-hidroxi-1-feniletill]urea;
- 65 N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-(3-etoxipropil)urea;
- N-[(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]-N'-(3-isopropoxipropil)urea;

ES 2 318 343 T3

- N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N'-(3-isobutoxiopropil)urea;
 N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N'-[3-(metiltio)propil]urea;
 5 N-bencil-N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-etilurea;
 N,N-dibencil-N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-metil-N-(2-feniletile)urea;
 10 N'-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-[2-(3,4-dimetoxifenil)etil]-N-metilurea;
 4-bencil-N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1-carboxamida;
 15 N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-1-carboxamida;
 N-{(3R)-1-[(2-cloro-6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-fenilpiperazina-1-carboxamida;
 20 N-[2-(dietilamino)etil]-N-metil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-bencil-N-etil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-bencil-N-isopropil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 25 N-bencil-N-butil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N,N-dibencil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 30 N-bencil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2-feniletile)urea;
 N³,N³-dietil-N¹-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1,3-dicarboxamida;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(2-oxo-2,3-dihidro-1H-bencimidazol-1-il)piperidina-1-
 35 carboxamida;
 4-etil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 4-bencil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 40 N-metil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-propilurea;
 N-isobutil-N-metil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 45 N-metil-N-(3-metilbutil)-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-metil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-prop-2-inilurea;
 N-etil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-propilurea;
 50 N-isopropil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-propilurea;
 N-(sec-butil)-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-propilurea;
 55 N,N-dibutil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-(2-cianoetil)-N-ciclopropil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 2-etil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1-carboxamida;
 60 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-propilpiperidina-1-carboxamida;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}azepano-1-carboxamida;
 65 N-etil-N-(2-metoxietil)-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-(2-metoxietil)-N'-{(3R)-1-[(5-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-propilurea;

ES 2 318 343 T3

N,N-bis(2-metoxietil)-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 1,3,3-trimetil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-6-azabicyclo[3.2.1]octano-6-carboxamida;
 5 N-metil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2-feniletíl)urea;
 4-sec-butil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 4-(2-etoxietil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 10 4-ciclohexil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(2-tien-2-iletíl)piperazina-1-carboxamida;
 15 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(2-oxo-2-piperidin-1-iletíl)piperazina-1-carboxamida;
 4-(ciclohexilcarbonil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 N-bencil-N-(2-hidroxietil)-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 20 N-(2-hidroxi-2-feniletíl)-N-metil-N'-{1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}urea;
 N-metil-N'-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-N-(2-piridin-2-iletíl)urea;
 25 4-hidroxi-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1-carboxamida;
 N¹-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1,4-dicarboxamida;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,4-dioxa-8-azaespiro[4.5]decano-8-carboxamida;
 30 2,6-dimetil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}morfolina-4-carboxamida;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-fenilpiperazina-1-carboxamida;
 35 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-piridin-2-ilpiperazina-1-carboxamida;
 4-(2-fluorofenil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 4-(4-fluorofenil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 40 4-(2-metoxifenil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperazina-1-carboxamida;
 4-metil-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-1,4-diazepano-1-carboxamida;
 45 {4-[(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il]amino)carbonil]piperazin-1-il}acetato de etilo;
 N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}-4-(4-nitrofenil)piperazina-1-carboxamida; y
 3-(metoximetil)-N-{(3R)-1-[(6-metilpiridin-3-il)carbonil]pirrolidin-3-il}piperidina-1-carboxamida.

23. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la reivindicación 1 o una sal terapéuticamente aceptable del mismo, junto con un vehículo terapéuticamente aceptable.

24. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para inhibir la angiogénesis en un paciente en necesidad reconocida de dicho tratamiento mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable.

25. Uso de un compuesto de la reivindicación 1, o de una sal terapéuticamente aceptable del mismo para la preparación de un medicamento para tratar el cáncer en un paciente en necesidad reconocida de dicho tratamiento mediante la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente aceptable.