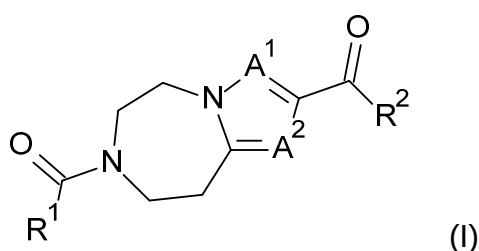


**COMPUESTOS DE [1,4] DIAZEPINA CONDENSADOS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA) Y AUTOTAXINA (ATX)**

La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o la profilaxis de un mamífero y en particular a inhibidores de la autotaxina (ATX), que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y por ello moduladores de los niveles de LPA y de la señalización asociada, para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático crónico y otras formas del mismo y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I):



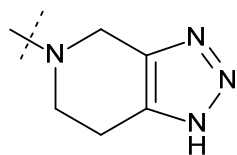
en la que:

R<sup>1</sup> es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, ciclo-alquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinil-alquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> y R<sup>5</sup>;

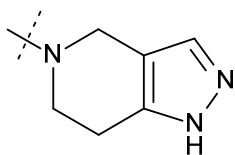
A<sup>1</sup> es -N- o -CR<sup>7</sup>-;

A<sup>2</sup> es -N- o -CR<sup>8</sup>- y por lo menos uno de A<sup>1</sup> y A<sup>2</sup> es -N-;

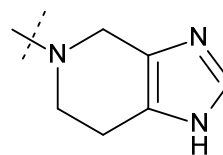
$R^2$  se elige entre los sistemas de anillo A, B, C, D, E, F, G, H, I, K y L.



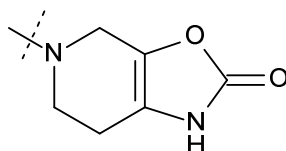
A



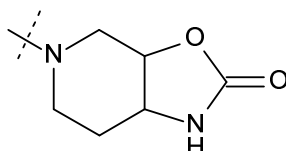
B



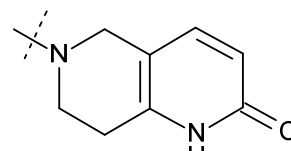
C



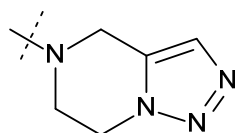
D



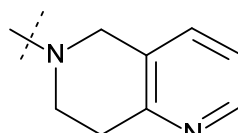
E



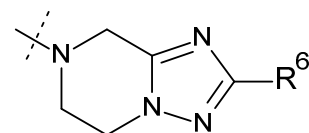
F



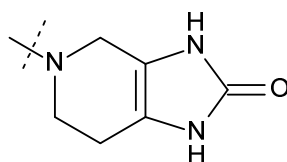
G



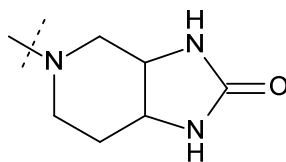
H



I



K



L

$R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con independencia entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, ciclo-alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, heterocicloalquilalcoxi, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, alquilcarbonilamino, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, dichos aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo, y dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

R<sup>6</sup> es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;  
 R<sup>7</sup> y R<sup>8</sup> se eligen con independencia entre H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;  
 o las sales farmacéuticamente aceptables.

La autotaxina (ATX) es una enzima secretada, también llamada ectonucleotido-pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 o lisofosfolipasa D, que es importante para convertir la liso-fosfatidil-colina (LPC) en la molécula del ácido liso-fosfatídico (LPA), bioactiva en la señalización. Se ha demostrado que los niveles de LPA en plasma LPA guardan una buena correlación con la actividad de la ATX y por ello se cree que la ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Los ensayos iniciales con un inhibidor prototipo de ATX han demostrado que dicho compuesto es capaz de inhibir la actividad de sintetización del LPA en el plasma de los ratones. Los trabajos realizados en la década de los años 1970 y principios de la década de los años 1980 han demostrado que el LPA puede dar lugar a un amplio abanico de respuestas celulares; incluida la contracción de las células de los músculos lisos, la activación plaquetaria, la proliferación celular, la quimiotaxis y otras. El LPA lleva a cabo sus efectos mediante la señalización hacia varios receptores asociados con la proteína G (GPCR); los primeros miembros se denominaron originalmente receptores de Edg (genes de diferenciación de células endoteliales) o genes-1 de zona ventricular (vzg-1), pero ahora se llaman receptores de LPA. El grupo más representativos está formado ahora por el LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 y LPA3/Edg-7. En fechas más recientes se han descrito tres receptores de LPA adicionales: el LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5, que son más afines a los receptores purinérgicos selectivos de nucleótidos que los receptores del prototipo de LPA1-3. El eje de señalización ATX-LPA interviene en un amplio abanico de funciones fisiológicas y patofisiológicas, incluida por ejemplo, la función del sistema nervioso, el desarrollo vascular, la fisiología cardiovascular, la reproducción, la función del sistema inmune, la inflamación crónica, la metástasis y el progreso de los tumores, la fibrosis de los órganos así como la obesidad y/u otras enfermedades metabólicas, por ejemplo la diabetes mellitus. Por consiguiente, una mayor actividad de la ATX y/o niveles más elevados del LPA, la expresión alterada del receptor del LPA y las respuestas alteradas al LPA pueden contribuir al inicio, progresión y/o desenlace de un gran número de estado patofisiológicos diferentes, relacionados con el eje ATX/LPA.

Según la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos o estados patológicos asociados con la actividad de la autotaxina y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA).

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables inhiben la actividad de la autotaxina y por ello inhiben la producción del LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores de la autotaxina aquí descritos son útiles como agentes de tratamiento o prevención de enfermedades o estados patológicos, en los que la actividad de la ATX y/o la señalización del LPA participa o interviene en la etiología o patología de la enfermedad, o está asociada de alguna manera por lo menos con un síntoma de la enfermedad. El eje ATX-LPA ha intervenido por ejemplo en la angiogénesis, la inflamación crónica, las enfermedades autoinmunes, las enfermedades fibróticas, el cáncer, la metástasis y el progreso de los tumores, los estados patológicos oculares, los estados patológicos metabólicos, por ejemplo la obesidad y/o la diabetes mellitus, en estados patológicos del tipo prurito colestático crónico o de otros tipos así como en el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos y compuestos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de trastornos o estados patológicos asociados con la actividad de la ATX y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA), en particular para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático crónico y otras formas del mismo y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático crónico y otras formas del mismo y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

El término “alquenilo” indica un grupo hidrocarburo monovalente, lineal o ramificado, de 2 a 7 átomos de carbono, que tiene por lo menos un doble enlace. En las formas especiales de ejecución, el alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono y

por lo menos un doble enlace. Los ejemplos de alqueno incluyen al etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isoprenilo, n-butenilo e isobutenilo. Un grupo alqueno especial es el etenilo.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Un grupo alcoxi especial es el isopropoxi.

El término “alcoxialcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen al metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi especiales incluyen al metoximetoxi y metoxietoxi.

El término “alcoxialcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen al metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxi-etoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxi-propoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxi-etoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxi-propoxietilo.

El término “alcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Entre los grupos alcoxialquilo especiales se incluyen el metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.

El término “alcoxicarbonilo” indica un grupo de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxicarbonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es metoxi o etoxi. Entre los grupos alcoxicarbonilo especiales se incluyen los grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es metoxi.

El término “alcoxihaloalquilo” indica un grupo haloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxihaloalquilo incluyen al metoxitrifluoretilo, etoxitrifluoretilo, metoxitrifluor-propilo y etoxitrifluorpropilo.

El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, de 1 a 12 átomos de carbono. En las formas de ejecución particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono y en las formas de ejecución más especiales de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y pentilo. Los grupos alquilo especiales incluyen al metilo, etilo, propilo e isopropilo. Los grupos alquilo más especiales son el etilo y el isopropilo.

El término “alquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula  $\text{-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilcarbonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo o etilo. Los grupos alquilcarbonilo especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo.

El término “alquilcarbonilamino” indica un grupo de la fórmula  $\text{-NH-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilcarbonilamino incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-NH-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, tert-butilo o pentilo. Los grupos alquilcarbonilamino especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-NH-C(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es tert-butilo.

El término “alquilsulfanilo” indica un grupo de la fórmula  $\text{-S-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilsulfanilo incluyen a los grupos de la fórmula

$\text{-S-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo. Los grupos alquilsulfanilo especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-S-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo.

El término “alquilsulfinilo” indica un grupo de la fórmula  $\text{-S(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilsulfinilo incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-S(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo. Los grupos alquilsulfinilo especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-S(O)-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo.

El término “alquilsulfonilo” indica un grupo de la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilsulfonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o tert-butilo. Los grupos alquilsulfonilo especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo.

El término “alquilsulfonilamino” indica un grupo de la fórmula  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilsulfonilamino incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo o etilo. Los grupos alquilsulfonilamino especiales incluyen a los grupos de la fórmula  $\text{-NH-S(O)}_2\text{-R'}$ , en la que  $\text{R'}$  es metilo.

El término “amino” indica un grupo  $\text{-NH}_2$ .

El término “aminoalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de grupo aminoalquilo incluyen al aminometilo, aminoetilo, amino-1-metil-etilo, aminopropilo, aminometilpropilo y aminopropilo. Los ejemplos especiales son el aminometilo y el aminoetilo.

El término “aminosulfonilo” indica un grupo  $-S(O)_2-NH_2$ .

El término “carbonilo” indica un grupo  $-C(O)-$ .

El término “carboxi” indica un grupo  $-COOH$ .

El término “ciano” indica un grupo  $-C\equiv N$ .

El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen al ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclo-octiloxi. Un grupo cicloalcoxi especial es el ciclopropoxi.

El término “cicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupo cicloalcoxialquilo incluyen al ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclo-butoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloxi-metilo y ciclooctiloxietilo.

El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En las formas de ejecución particulares, el cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monovalente, saturado, monocíclico, de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa un sistema de anillo formado por dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son el biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]-octanilo. Los grupos cicloalquilo monocíclico especiales son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más especial es el ciclopropilo.

El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilalcoxi incluyen al ciclopropil-metoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexil-metoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.

El término “cicloalquilalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de grupo cicloalquilalcoxi-alquilo incluyen al ciclopropilmetoximetilo, ciclopropil-metoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexil-metoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctil-metoxietilo.

El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropil-butilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentil-butilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]-heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]-octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo. Los ejemplos especiales de cicloalquil-alquilo son el ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo-[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo-[2.2.2]octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo. Otros ejemplos especiales de cicloalquilalquilo son el ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo-[2.2.2]octanilmetilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo.

El término “cicloalquilcarbonilo” indica un grupo de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilcarbonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-C(O)-R'$ , en la que  $R'$  es ciclopropilo.

El término “cicloalquilsulfanilo” indica un grupo de la fórmula  $-S-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilsulfanilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S-R'$ , en la que  $R'$  es ciclopropilo.

El término “cicloalquilsulfinilo” indica un grupo de la fórmula  $-S(O)-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilsulfinilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S(O)-R'$ , en la que  $R'$  es ciclopropilo.

El término “cicloalquilsulfonilo” indica un grupo de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalquilsulfonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es ciclopropilo.

El término “haloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de grupo haloalcoxi incluyen al fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi y pentafluoretoxi. Un grupo haloalcoxi particular es el trifluormetoxi.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de grupo haloalquilo incluyen al fluormetilo,

difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetil-etilo y pentafluoretilo. Un grupo haloalquilo particular es el trifluormetilo.

El término “haloalquilsulfanilo” indica un grupo de la fórmula  $-S-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupo haloalquilsulfanilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S-R'$ , en la que  $R'$  es trifluormetilo.

El término “haloalquilsulfinilo” indica un grupo de la fórmula  $-S(O)-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupo haloalquilsulfinilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S(O)-R'$ , en la que  $R'$  es trifluormetilo.

El término “haloalquilsulfonilo” indica un grupo de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupo haloalquilsulfonilo incluyen a los grupos de la fórmula  $-S(O)_2-R'$ , en la que  $R'$  es trifluormetilo.

El término “halógeno” y “halo” se emplean indistintamente indican al flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno especial es el flúor.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo de 4 a 9 átomos, monovalente, saturado o parcialmente insaturado, mono- o bicíclico, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico significa que está formado por dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el 4,5-dihidrooxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidro-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo y oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo-[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]-octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo-[3.3.1]nonilo y 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo. Un ejemplo especial de grupo heterocicloalquilo es el tetrahidropiranilo.

El término “heterocicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo heterociclo-alquilo. Los ejemplos de grupo heterocicloalquilalcoxi incluyen al tetrahidropiranilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, oxetanilmetoxi, tetrahidropiraniletoxi, tetrahidrofuranil-etoxi y oxetaniletoxi. Un heterocicloalquilalcoxi especial es el tetrahidropiranilmetoxi.

El término “hidroxi” indica un grupo  $-OH$ .

El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupo hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetilpropilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Los ejemplos especiales son el hidroximetilo y el hidroxietilo.

El término “hidroxihaloalquilo” indica un grupo haloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupo hidroxihaloalquilo incluyen al hidroxitrifluoretilo e hidroxitrifluorpropilo. Un grupo hidroxihaloalquilo especial es el hidroxitrifluoretilo.

El término “naftilalqueno” indica un grupo alqueno, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha reemplazado por un grupo naftilo. Un grupo naftilalqueno especial es el naftiletenilo.

El término “naftilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un naftilo. Los grupos naftilalquilo especiales son el naftilmetilo, naftiletilo y naftilpropilo.

El término “naftiloxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo naftiloxi. Los ejemplos de grupo naftiloxialquilo incluyen al naftiloximetilo, naftiloxietilo y naftiloxipropilo.

El término “fenoxi” indica un grupo de la fórmula  $-O-R'$ , en la que  $R'$  es un fenilo.

El término “fenoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo fenoxi. Los ejemplos de grupo fenoxialquilo incluyen al fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo. Un grupo alcoxialquilo especial es el fenoximetilo.

El término “fenilalqueno” indica un grupo alqueno, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalqueno particular es el feniletenilo.

El término “fenilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo fenilo. Los ejemplos de grupo fenilalcoxi incluyen al fenilmetoxi, feniletoxi y fenilpropoxi. Un fenilalcoxi particular es el fenilmetoxi.

El término “fenilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un fenilo. Los grupos fenilalquilo especiales son el bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Los grupos

fenilalquilo más especiales son el bencilo y el fenetilo. Otro grupo fenilalquilo particular es el fenetilo.

El término “fenilalquinilo” indica un grupo alquinilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalquinilo especial es el feniletinilo.

El término “fenilcicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilcicloalquilo especial es el fenil-ciclopropilo.

El término “piridinilalquenilo” indica un grupo alquenilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un piridinilo. Un grupo piridinilalquenilo especial es el piridiniletinilo.

El término “piridinilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un piridinilo. Los grupos piridinilalquilo especiales son el piridinilmetilo, piridiniletilo y piridinilpropilo. Un grupo piridinilalquilo más especial es el piridiniletilo.

El término “piridinilalquinilo” indica un grupo alquinilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un piridinilo. Un grupo piridinilalquinilo especial es el piridiniletinilo.

El término “tiofenilalquenilo” indica un grupo alquenilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalquenilo especial es el tiofeniletinilo.

El término “tiofenilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Los grupos tiofenilalquilo especiales son el tiofenilmetilo, tiofeniletilo y tiofenilpropilo. Un grupo tiofenilalquilo más especial es el tiofenilmetilo.

El término “tiofenilalquinilo” indica un grupo alquinilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalquinilo particular es el tiofeniletinilo.

El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales, que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, y que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular el ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido

etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a las sales sódicas, potásicas, de litio, amónicas, cálcicas, magnésicas y similares. Las sales derivadas de una base orgánica incluyen, pero no se limitan a las sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, de aminas cíclicas y de resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo las resinas de isopropil-amina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropil-amina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales particulares farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico (sales clorhidrato), del ácido metanosulfónico y del ácido cítrico.

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” significan que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados que son capaces de reconvertirse “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen a los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, los ésteres de metiltiommetilo y los ésteres de pivaloilo oximetilo. Se incluyen además dentro del alcance de esta invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similar similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que sean capaces de regenerar “in vivo” los compuestos de la fórmula general (I).

El término “grupo protector” (PG) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que pueda llevarse a cabo selectivamente una reacción química en otro sitio no protegido, en sentido asociado normalmente con estos términos en química orgánica sintética. Los grupos protectores pueden eliminarse en un momento posterior apropiado. Los ejemplos de grupos protectores son los grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxil. Los grupos protectores particulares son los grupos tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz o Z), fluorenil-metoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son los grupos tert-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el grupo tert-butoxi-carbonilo (Boc).

La abreviatura uM significa micromolar y equivale al símbolo  $\mu\text{M}$ .

La abreviatura  $\mu\text{l}$  significa microlitro y equivale al símbolo  $\mu\text{l}$ .

La abreviatura  $\mu\text{g}$  significa microgramo y equivale al símbolo  $\mu\text{g}$ .

Los compuestos de la fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros, por ejemplo racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o mezclas de racematos diastereoisoméricos.

Según la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener una configuración "R" o "S".

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y las sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que:

$R^1$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, ciclo-alquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinil-alquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ;

$A^1$  es -N- o -CR<sup>7</sup>-;

$A^2$  es -N- o -CR<sup>8</sup>- y por lo menos uno de  $A^1$  y  $A^2$  es -N-;

$R^2$  se elige entre los sistemas de anillo A, B, C, D, E, F, G, H, I, K y L;

$R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con independencia entre H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, ciclo-alquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxi-alquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxi-alcoxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquil-sulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquil-sulfinilo, haloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilo, alquil-

sulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, alquil-carbonilamino, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, dichos aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos sobre el átomo de nitrógeno por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquil-carbonilo y cicloalquilcarbonilo, y dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están opcionalmente sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

$R^6$  es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

$R^7$  y  $R^8$  se eligen con independencia entre H, alquilo, haloalquilo y cicloalquilo; o las sales farmacéuticamente aceptables.

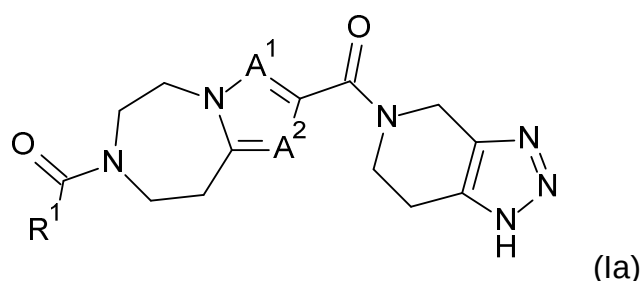
Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^1$  es fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido o fenilalcoxi sustituido, dichos fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido y fenilalcoxi sustituido están sustituidos por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ .

Una forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^1$  es fenoxialquilo sustituido o fenilalcoxi sustituido, dichos fenoxialquilo sustituido y fenilalcoxi sustituido están sustituidos por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ .

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^1$  es fenilalcoxi sustituido por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ .

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^2$  se elige entre los sistemas de anillo A y O.

Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^2$  es el sistema de anillo A y de la fórmula (Ia).



Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $A^1$  es -N- y  $A^2$  es -N- o -CR<sup>8</sup>-.

Otra forma adicional de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con

independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, heterocicloalquilalcoxi, haloalcoxi, halógeno, ciano y alquilcarbonilamino.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  se eligen con independencia entre H, alquilo, cicloalquilo, haloalcoxi, halógeno, ciano y alquilcarbonilamino.

Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^3$  es heterocicloalquilalcoxi, haloalcoxi o ciano.

Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^3$  es haloalcoxi o ciano.

Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^4$  es H, alquilo, cicloalquilo o halógeno.

Otra forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^4$  es H, alquilo o halógeno.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^5$  es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^7$  es H.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que  $R^8$  es H.

Una forma de ejecución más particular de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que:

$R^1$  es fenilalcoxi sustituido por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ;

$A^1$  es -N-;

$A^2$  es -N- o -CR<sup>8</sup>-;

$R^2$  es el sistema de anillo A.

$R^3$  es haloalcoxi o ciano;

$R^4$  es H o halógeno;

$R^5$  es H;

$R^8$  es H;

o las sales farmacéuticamente aceptables.

Los ejemplos particulares de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-fluor-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-cianobencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciano-3-fluorbencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciano-2-fluorbencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de (4-ciano-2-propan-2-ilfenil)metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]-metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]propan-1-ona;

3-ciclopropil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo-[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-il)etoxi)benzonitrilo;

3-etil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d]-[1,4]diazepin-6(5H)-il)etoxi)benzonitrilo;

3-tert-butil-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d]-[1,4]diazepin-6-il]etoxi]benzonitrilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también ejemplos particulares de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita los elegidos entre:

3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona;

3-(4-metoxifenil)-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]-diazepin-6-il]propan-1-ona;

1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]propan-1-ona;

3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]propan-1-ona;

3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona;

3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]propan-1-ona;

(6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotinoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepin-2-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;

(E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetra-hidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]prop-2-en-1-ona;

3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-metoxibencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-fluorbencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-fluorbencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de (3,4-difluorfenil)metilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-(difluormetoxi)-3-fluorbencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-fluor-4-metoxibencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-metoxi-2-metilbencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciclopropilbencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [2-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-cloro-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-metoxi-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-metil-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoretoxi)bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-((3aR,7aR)-2-oxooctahidrooxazolo[5,4-c]piridina-5-carbonil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7(6H)-carboxilato de 3-fluor-4-(trifluormetoxi)-bencilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Además:

2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-fluor-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

3-tert-butil-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]etoxi]benzonitrilo;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también ejemplos especiales adicionales de los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita los elegidos entre:

(6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)iso-nicotinoil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepin-2-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;

(E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetra-hidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahydro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]prop-2-en-1-ona;

2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-(difluormetoxi)-3-fluorbencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-cloro-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-metil-4-(trifluormetoxi)bencilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo.

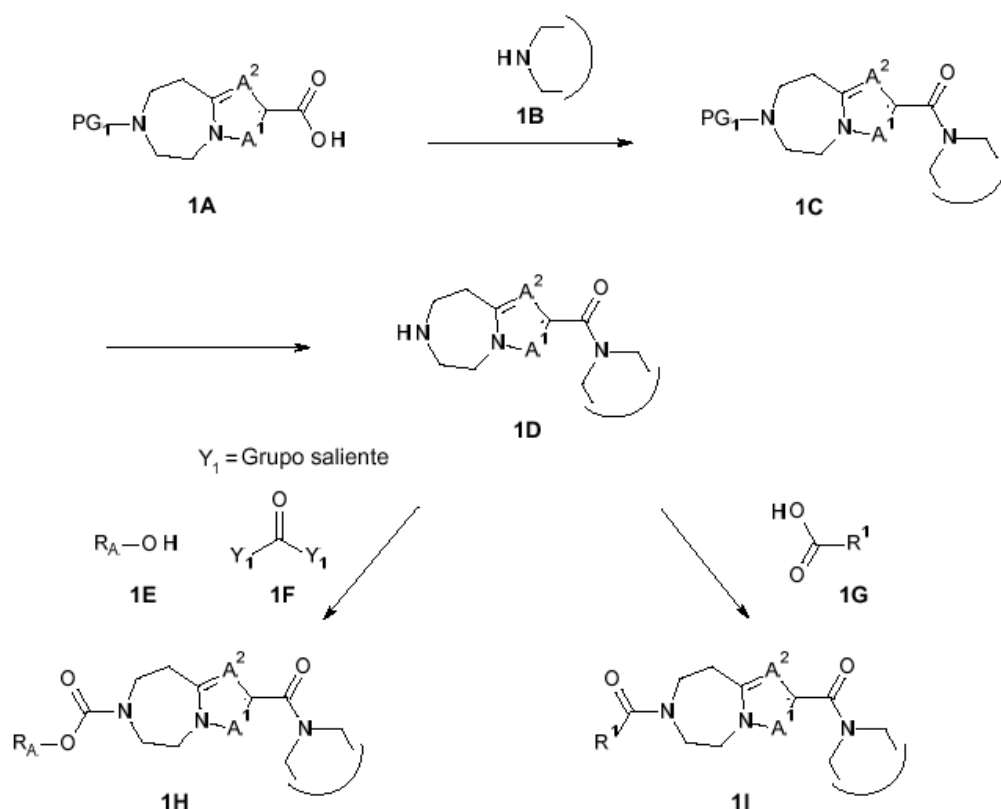
Los procesos de obtención de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita son un objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se presentan en los siguientes esquemas generales. Los expertos en química orgánica ya conocen los métodos requeridos para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes. En el caso de producirse una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros pueden separarse por los métodos aquí descritos o que los expertos en química orgánica ya conocen, p. ej. cromatografía (quiral) o cristalización. Los sustituyentes e índices empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados aquí definidos.

Se da una descripción general de la invención en la siguiente sección y se representa en las figuras 1 - 4. Para obtener los compuestos de la fórmula (I) se trata un ácido carboxílico bicíclico debidamente protegido 1A con una amina secundaria cíclica apropiada 1B en presencia de un reactivo de condensación idóneo, por ejemplo el EDC HCl, CDI, HATU o cualquier reactivo de condensación de péptidos, en un disolvente apropiado, p. ej. la DMF, THF, CH<sub>3</sub>CN o similares, a una

temperatura entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y  $100^{\circ}\text{C}$ , obteniéndose la amida protegida 1C. En un paso posterior, en función de la naturaleza del grupo protector  $\text{PG}_1$ , se pueden aplicar varios métodos de desprotección que los expertos en química orgánica ya conocen para generar el compuesto intermedio 1D después de eliminar el PG. Por ejemplo, un grupo protector BOC puede eliminarse por tratamiento con ácidos orgánicos o acuosos o por otros métodos conocidos, mientras que el grupo Z se elimina a menudo por hidrogenación.

Figura 1



Ahora puede tratarse el compuesto intermedio 1D con un alcohol 1E, en el que  $\text{R}_A$  es fenilalquilo sustituido, mientras que el compuesto 1E ha sido activado previamente de modo oportuno, por ejemplo con CDI o cualquier otro tipo de derivado de ácido carbónico 1F, por ejemplo el carbonato de N,N'-disuccinimidilo o fosgeno o similares, en presencia de una base del tipo trietilamina, N-metilmorfolina, la base de Huenig o similares, para obtener el primer tipo de compuestos de los ejemplos de la presente invención de la estructura general 1H. El segundo tipo de compuestos de los ejemplos descritos en la presente invención se representa mediante la estructura general 1I y pueden obtenerse por tratamiento del compuesto intermedio 1D con cualquier tipo de ácido carboxílico libre 1G (en el que  $\text{R}_B$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido,

fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido) en presencia de un agente de activación del tipo CDI, EDC HCl o cualquier tipo de reactivo de condensación de péptidos, en presencia de una base idónea, por ejemplo la trietilamina, N-metilmorfolina, la base de Huenig, NaOH,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  o similares, en un sistema de disolventes idóneo, por ejemplo la DMF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , THF, THF/agua o similares. Como alternativa, en tal reacción puede utilizarse cualquier derivado de ácido carboxílico correctamente activado, por ejemplo un cloruro o un bromuro de ácido, un anhídrido mixto o un p-nitrofenolato.

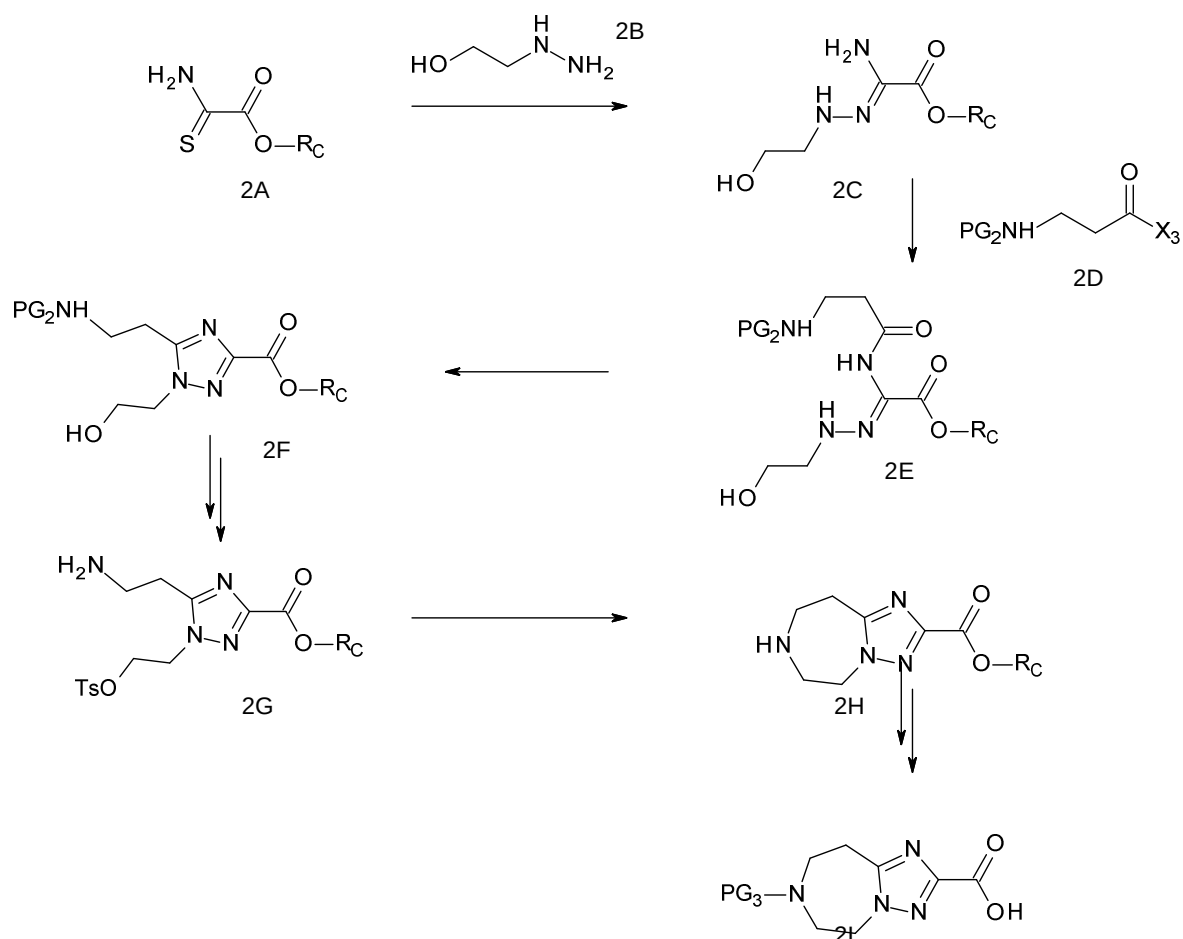
Los compuestos intermedios con biciclos fusionados de la estructura 1A o los compuestos previos inmediatos de los mismos son compuestos descritos en la bibliografía técnica o que pueden sintetizarse de modo similar a los descritos en la bibliografía técnica o que son accesibles por síntesis que pueden diseñar los expertos en química orgánica. A título de ejemplo de síntesis de un sistema bicíclico fusionado, en la figura 2 se representa la síntesis de un derivado de ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carboxílico 1A, en el que  $\text{A}^1$  y  $\text{A}^2 = \text{N}$  (igual a la estructura de la fórmula 2I). Para acceder a un material de este tipo puede tratarse una tioamida 2A, en la que  $\text{R}_\text{C}$  significa por ejemplo un grupo alquilo pequeño, con una hidrazina sustituida, por ejemplo de la estructura 2B, en un disolvente del tipo etanol o metanol, a una temperatura comprendida entre  $-20^\circ\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente, obteniéndose el compuesto intermedio 2C. A continuación puede modificarse el compuesto intermedio 2C con un derivado 2D de un ácido  $\beta$ -amino-carboxílico activado, debidamente protegido, en el que  $\text{X}_3$  significa un halógeno o un anhídrido mixto o similar, y  $\text{PG}_2$  significa el grupo protector, en presencia de una base amina, por ejemplo la trietilamina, la base de Huenig, la DMAP o similares, en un disolvente del tipo THF, DCM, éter de dietilo o similares, obteniéndose el compuesto 2E. El derivado de hidrazina 2E puede condensarse para formar el triazol 2F por calentamiento en un disolvente apropiado, por ejemplo el tert-BuOH, n-BuOH o similares, a una temperatura situada hasta en el punto de ebullición del disolvente o empleando un horno de microondas. Los tiempos de reacción para una transformación de este tipo pueden situarse entre unos minutos (a saber, en un microondas que trabaje a temperaturas y presiones elevadas) y varios días en un matraz estándar.

La posterior transformación del compuesto intermedio 2F incluye la modificación del grupo hidroxilo primario de 2F en un grupo saliente mejor, por ejemplo

el tosilato o el mesilato o similares, por tratamiento con un reactivo apropiado en presencia de una base del tipo piridina, la base de Huenig, la DMAP, la trietilamina o similares, en un disolvente apropiado, por ejemplo THF, DCM o similares (si fuera imprescindible), a una temperatura comprendida entre  $-20^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente. La eliminación del grupo protector  $\text{PG}_2$  para obtener el triazol 2G dependerá de la naturaleza del  $\text{PG}_2$ . Si el  $\text{PG}_2$  es por ejemplo un grupo BOC, entonces podrá eliminarse por tratamiento con ácidos orgánicos o acuosos o por otros métodos conocidos, si el  $\text{PG}_2$  es un grupo Z, entonces se eliminará normalmente por hidrogenación. En el caso de que  $\text{PG}_2$  sea distinto de los grupos protectores de N, entonces podrán aplicarse otras condiciones de desprotección idóneas que los expertos en química orgánica ya conocen.

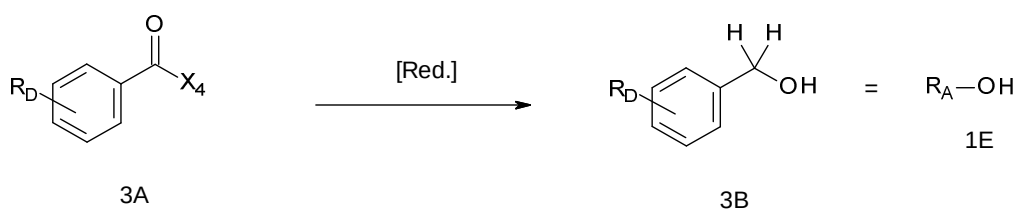
Partiendo del compuesto intermedio 2G, el cierre del anillo para formar la diazepina 2H puede realizarse por tratamiento con una base, por ejemplo por ejemplo con la trietilamina, DMAP,  $\text{K}_2\text{CO}_3$  o similares, en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF,  $\text{CH}_3\text{CN}$ , THF o similares, a una temperatura comprendida entre t. amb. y el punto de ebullición del disolvente. Si fuera necesario, ahora podrá reintroducirse un grupo protector de N adecuado  $\text{PG}_3$ , por ejemplo un grupo BOC, un grupo Z o cualquier otro grupo protector apropiado. Los grupos compatibles y las condiciones de introducción y de eliminación se han descrito por ejemplo en Green & Wuts, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons. Finalmente, cuando  $\text{R}_\text{C}$  es un grupo alquilo pequeño, se obtiene el ácido carboxílico libre 2I a partir del compuesto previo éster 2H por hidrólisis, por ejemplo en presencia de una base, por ejemplo NaOH, KOH o LiOH, en un disolvente del tipo agua, MeOH, EtOH, THF/agua o similares, a una temperatura comprendida entre  $0^{\circ}\text{C}$  y el punto de ebullición del disolvente, obteniéndose los bloques de síntesis deseados de la estructura 2I. En función de la índole del grupo protector  $\text{PG}_3$ , los expertos en química orgánica podrán aplicar también otras condiciones de hidrólisis.

Figura 2



Los alcoholes bencílicos oportunamente sustituidos 3B, en los que  $R_D$  es  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ , como subgrupo de los alcoholes 1E, que se emplean para posterior transformación de los núcleos centrales de la fórmula 1A son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse por ejemplo a partir de los ácidos carboxílicos correspondientes, ésteres de ácidos carboxílicos o aldehídos 3A ( $X_4 = OH$ ,  $OR$  o  $H$ , respectivamente) por reducción con agentes reductores apropiados, por ejemplo LAH,  $NaBH_4$ ,  $LiBH_4$  o similares, opcionalmente en presencia de aditivos del tipo  $CeCl_3$ ,  $CaCl_2$  o similares, en disolventes adecuados, por ejemplo metanol, etanol, THF, a una temperatura comprendida entre  $-20$  y  $100^\circ C$  (figura 3).

**Figura 3**

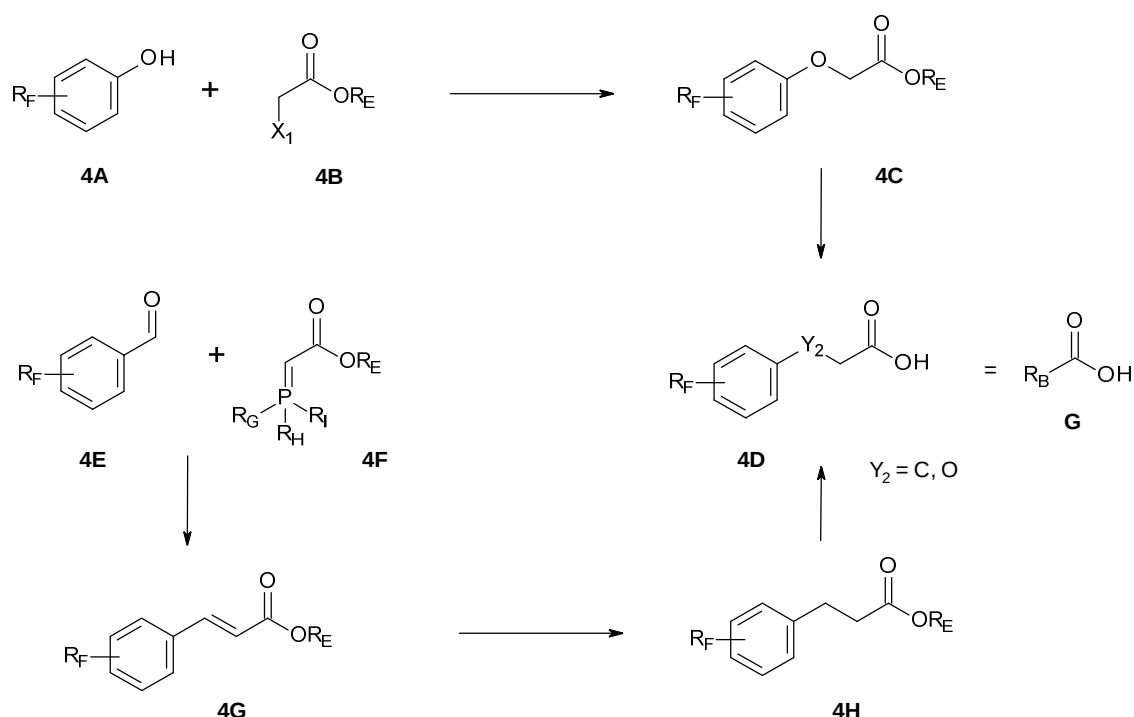


se puede acceder a los ácidos carboxílicos sustituidos de modo apropiado, de la estructura 4D, en la que  $R_F$  es  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$ , como subgrupo de los ácidos carboxílicos 1G, por diversos métodos que se representan en la figura 4. Los ácidos fenoxiacéticos 4D, en los que  $Y_2 = O$ , pueden sintetizarse por ejemplo a partir de los

fenoles correspondientes 4A (figura 4, zona superior) por alquilación con un derivado de ácido acético apropiado 4B (por ejemplo un éster, en el que  $R_E$  sea un grupo alquilo pequeño), en el que  $X_1$  es un grupo saliente idóneo, por ejemplo un halógeno, un p-toluenosulfonato o similares, formándose el compuesto intermedio 4C. Tal transformación se lleva a cabo normalmente en presencia de una base, por ejemplo carbonato potásico o carbonato de cesio o similares, en un disolvente adecuado, por ejemplo DMF, acetona o  $CH_3CN$ , a una temperatura comprendida entre t. amb. y el punto de ebullición del disolvente. De modo similar a la conversión del compuesto 2H en el 2I puede hidrolizarse el éster 4C por ejemplo en presencia de una base del tipo NaOH, KOH o LiOH o similares, obteniéndose los bloques de síntesis deseados de la estructura 4D, en la que  $Y_2 = O$ .

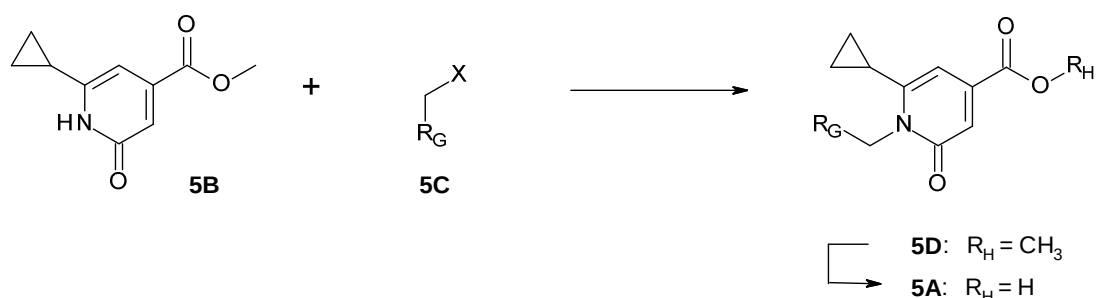
Los ácidos 3-fenilpropiónico apropiadamente sustituidos de la estructura 4D, en la que  $Y_2 = C$ , son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo descrito en la figura 4 (zona inferior). Si tienen que sintetizarse, podrán obtenerse por ejemplo a partir de los aldehídos correspondientes 4E y el reactivo de Wittig 4F (una ilida de fósforo, que tiene varios sustituyentes  $R_E$ ,  $R_G$ ,  $R_H$  y  $R_I$ ), formándose derivados del ácido cinámico 4G, aplicando condiciones que los expertos en química orgánica conocen bien. A partir de los derivados de ácido cinámico 4G se sintetizan los correspondientes derivados de ácido 3-fenilpropiónico 4H por reducción del doble enlace, por ejemplo por hidrogenación en presencia de un catalizador, por ejemplo paladio sobre carbón, para ello pueden utilizarse diferentes disolventes o muchos otros catalizadores. A continuación se obtienen los ácidos carboxílicos libres de la estructura 4D, en la que  $Y_2 = C$ , por hidrólisis del modo descrito previamente para la transformación del compuesto 4C en el 4D.

#### Figura 4



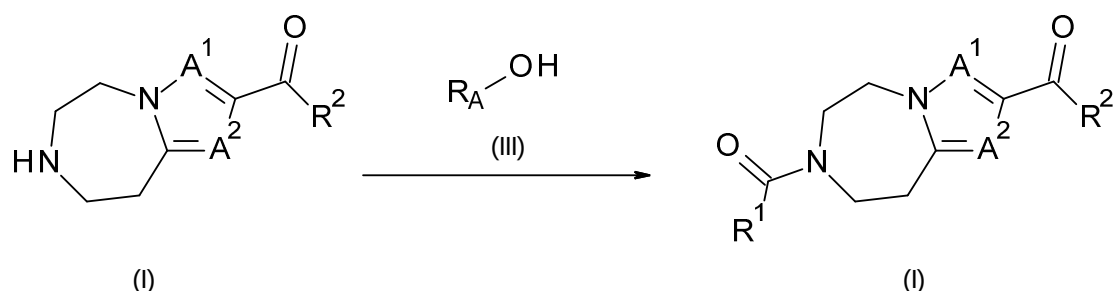
Otros ácidos carboxílicos, que se requieren como compuestos intermedios para la síntesis de algunos de los inhibidores de la autotaxina, descritos en los ejemplos de esta solicitud pueden obtenerse de modo diferente. En la figura 5 se representa el método general de síntesis de los ácidos oxo-piridina-4-carboxílicos debidamente sustituidos 5A.

**Figura 5**



El 6-ciclopropil-2-oxo-1H-piridina-4-carboxilato de metilo (5B), por ejemplo, que es un producto comercial o un compuesto que puede obtenerse a partir del ácido carboxílico correspondiente por esterificación en condiciones, que los expertos en química orgánica ya conocen, puede alquilarse con un haluro de alquilo apropiado 5C, en el que X es un átomo de cloro, bromo o yodo, en presencia de una base idónea, por ejemplo hidruro sódico, diisopropilamida de litio, carbonato potásico, carbonato de cesio o similares, en un disolvente apropiado del tipo DMF, THF o similares, formándose el compuesto intermedio piridona sustituida 5D. Este material se convierte fácilmente en el ácido carboxílico libre 5A por hidrólisis, del modo descrito previamente, p. ej. en el caso de la conversión del compuesto 4C en el 4D.

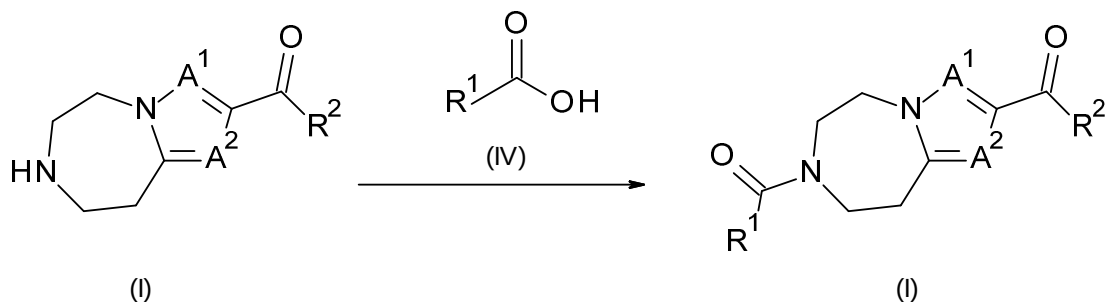
Es también una forma de ejecución de la presente invención un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III):



en las que  $R^1$  es fenilalcoxi sustituido por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ,  $R_A$  es fenilalquilo sustituido por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$  y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A^1$  y  $A^2$  tienen los significados definidos previamente.

En particular, en presencia de un agente de activación, por ejemplo el CDI, el carbonato de N,N'-disuccinimidilo o fosgeno, con preferencia el N,N'-disuccinimidilo, en un disolvente del tipo acetonitrilo, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, N-metilmorfolina o la base de Huenig y a una temperatura comprendida entre  $-10^\circ\text{C}$  y temperatura ambiente.

Otra forma de ejecución de la presente invención es un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida previamente, que consiste en la reacción de un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (IV):



en las que  $R^1$  es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenil-cicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenil-alquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido, dichos cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo

sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por  $R^3$ ,  $R^4$  y  $R^5$ ; y  $R^2$ ,  $R^3$ ,  $R^4$ ,  $R^5$ ,  $A^1$  y  $A^2$  tienen los significados definidos previamente.

En particular en presencia de un agente de activación del tipo CDI, EDC HCl, en un disolvente del tipo DMF,  $CH_3CN$ , THF, THF/agua, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina, la N-metilmorfolina, la base de Huenig, NaOH,  $Na_2CO_3$ .

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, para el uso de sustancia terapéuticamente activa.

De igual manera es objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita y un vehículo terapéuticamente inerte.

Un objeto de la invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático crónico y otras formas del mismo y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

Los estados patológicos renales incluyen, pero no se limitan a la lesión renal aguda y la renal enfermedad crónica con y sin proteinuria, incluida la enfermedad renal en estado terminal (ESRD). Con mayor detalle se incluyen la disminución de la eliminación de la creatinina y la disminución de la velocidad de filtración glomerular, la micro-albuminuria, la albuminuria y la proteinuria, la glomerulosclerosis con expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa (en particular la nefropatía diabética y la amiloidosis), la trombosis focal de capilares glomerulares (en particular las microangiopatías trombóticas), la necrosis fibrinoide global, las lesiones isquémicas, la nefrosclerosis maligna (por ejemplo la retracción isquémica, la reducción del riego sanguíneo renal y la arteriopatía renal), el hinchamiento y la proliferación de células intra-capilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (medias lunas o “crescents”), al igual que en entidades de nefritis glomerular, la esclerosis glomerular segmental focal, la nefropatía por IgA, las vasculitis/ enfermedades sistémicas y el rechazo agudo o crónico de trasplante renal.

Los estados patológicos hepáticos incluyen, pero no se limitan a: la cirrosis hepática, la congestión hepática, la enfermedad del hígado colestático, incluido el prurito, la esteatohepatitis no alcohólica y el rechazo agudo o crónico de trasplante hepático.

Los estados patológicos inflamatorios incluyen, pero no se limitan a la artritis, la osteoartritis, la esclerosis múltiple, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad del intestino inflamatorio, el trastorno de evacuación anormal y similares así como las enfermedades de las vías respiratorias, por ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o el asma bronquial crónico.

Otros estados patológicos del sistema respiratorio incluyen, pero no se limitan a otras enfermedades difusas del parénquima pulmonar, de etiologías diversas, incluida la fibrosis inducida por fármacos iatrogénicos, la fibrosis inducida por la ocupación laboral y/o por la situación medioambiental, las enfermedades sistémicas y las vasculitis, las enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía de hipersensibilidad), enfermedad vascular colagénica, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de acumulación metabólica, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por la radiación, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por el asbesto o síndrome del distrés respiratorio agudo (ARDS).

Los estados patológicos del sistema nervioso incluyen, pero no se limitan al dolor neuropático, esquizofrenia, neuroinflamación (p. ej. astrogliosis), neuropatías periféricas y/o autonómicas (diabéticas) y similares.

Los estados patológicos vasculares incluyen, pero no se limitan a la aterosclerosis, la enfermedad vascular trombótica y las microangiopatías trombóticas, la arteriopatía proliferativa (por ejemplo el hinchamiento de células de la mioíntima rodeadas por matriz extracelular mucilaginosa y el espesamiento nodular), la aterosclerosis, la disminución de la flexibilidad vascular (por ejemplo la rigidez, la reducción de la flexibilidad ventricular y la reducción de la flexibilidad vascular), la disfunción endotelial y similares.

Los estados patológicos cardiovasculares incluyen, pero no se limitan al síndrome coronario agudo, la enfermedad cardíaca coronaria, el infarto de miocardio, la hipertensión arterial y pulmonar, la arritmia cardíaca, por ejemplo la fibrilación atrial, la apoplejía y otras lesiones vasculares.

Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a la fibrosis de miocardio y la vascular, la fibrosis renal, la fibrosis hepática, la fibrosis pulmonar, la fibrosis cutánea, el escleroderma y la peritonitis encapsulada.

En una forma especial de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de la fibrosis de órganos o de la piel.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la fibrosis tubulointersticial renal o la glomerulosclerosis.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la esteatosis hepática no alcohólica, la fibrosis hepática o la cirrosis hepática.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la fibrosis pulmonar idiopática.

El cáncer y las metástasis cancerosas incluyen, pero no se limitan al cáncer de mama, el cáncer de ovarios, el cáncer pulmonar, el cáncer de próstata, el mesotelioma, el glioma, el carcinoma hepático, los cánceres gastrointestinales y el progreso y la agresividad metastásica de los mismos.

Los estados patológicos oculares incluyen, pero no se limitan a la retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), la degeneración macular debida a la vejez (AMD) húmeda y seca, el edema macular, la oclusión arterial/venosa central, la lesión traumática, el glaucoma y similares.

Los estados patológicos metabólicos incluyen, pero no se limitan a la obesidad y la diabetes.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis de los prurito colestático y no colestático crónicos.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos fibróticos y el rechazo crónico del trasplante de órganos.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos y enfermedades fibróticas.

Una forma de ejecución especial de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos fibróticos y el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

Una forma de ejecución especial de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos y enfermedades fibróticas.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al

tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

La presente invención se refiere también en particular al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos y enfermedades fibróticas.

Es también objeto de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos, estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también objeto particular de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de estados patológicos renales, estados patológicos hepáticos y enfermedades fibróticas, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

Es también objeto más particular de la invención un método para el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas y estados patológicos oculares, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita.

En una forma de ejecución particular, el estado patológico renal se elige entre el grupo formado por la lesión renal aguda, la enfermedad renal crónica, la nefropatía diabética, el rechazo agudo del trasplante renal y la nefropatía crónica derivada de un injerto ajeno (allograft).

En otra forma de ejecución particular, el estado patológico renal es la lesión renal aguda.

En otra forma de ejecución particular, el estado patológico renal es la enfermedad renal crónica.

En otra forma de ejecución particular, el estado patológico renal es la nefropatía diabética.

En otra forma de ejecución particular, el estado patológico renal es el rechazo agudo del trasplante renal.

En otra forma de ejecución particular, el estado patológico renal es la nefropatía crónica derivada de un injerto ajeno (allograft).

En una forma de ejecución especial, el estado patológico hepático es el rechazo agudo y crónico del trasplante de hígado.

En una forma de ejecución especial, el estado patológico inflamatorio es la artritis.

En una forma de ejecución especial, el estado patológico del sistema nervioso es el dolor neuropático.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la peritonitis encapsulada.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la fibrosis pulmonar idiopática.

En otra forma de ejecución, la enfermedad fibrótica es la esteatosis hepática no alcohólica, la fibrosis hepática o la cirrosis hepática.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtienen con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

#### Procedimientos de ensayo

##### Producción de la ATX humana de longitud completa, con y sin marcador His

Clonación de la autotaxina (ATX - ENPP2): se prepara el cDNA a partir de RNA total de células hematopoyéticas humanas (producto comercial) y se emplea como molde para la PCR de solapamiento para generar la ENPP2 ORF humana de longitud completa con o sin un marcador 3'-6xHis. Se clonan estos insertos de longitud completa en el vector pcDNA3.1V5-His TOPO (Invitrogen). Se verifican las secuencias de DNA de varios clones individuales. Se emplea el DNA de un clon correcto de longitud completa para transfectar las células Hek293 y verificar la expresión de las proteínas. La secuencia de la ENPP2 codificada corresponde a la entrada Q13822 de Swissprot, con o sin el marcado adicional 6xHis del extremo C.

Fermentación de la ATX: se produce la proteína recombinante por transfección provisional a gran escala en biorreactores de tanque agitado y controlado de 20 l (Sartorius). Durante el crecimiento y la transfección de las células se mantienen la temperatura, la velocidad del agitador, el pH y la concentración del oxígeno disuelto en 37°C, 120 rpm, 7,1 y 30% de oxígeno disuelto, respectivamente. Se cultivan las células FreeStyle 293-F cells (Invitrogen) en suspensión en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) y se transfectan aprox. a razón de  $1-1,5 \times 10^6$  células/ml con los anteriores plásmidos de DNA empleando como agente complejante el XtremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics). Se alimentan las células con una solución nutriente concentrada (J. Immunol. Methods 194, 19, 1-199 (página 193), 1996), se inducen con butirato sódico (2 mM) al cabo de 72 h de la transfección y se recogen después de 96 h de la transfección. Se analiza la transfección con un ensayo Western Blot, ensayo enzimático y/o cromatografía

analítica IMAC. Después de enfriar la suspensión celular a 4°C en un intercambiador de calor de paso a través, se realiza la separación de las células y filtración en condiciones estériles del líquido sobrenadante en unidades filtrantes de tipo Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). Se almacena el líquido sobrenadante a 4°C antes de la purificación.

Purificación de la ATX: se acondicionan 20 litros del líquido sobrenadante del cultivo para la ultrafiltración añadiendo Brij 35 hasta una concentración final del 0,02% y ajustando el pH a 7,0 empleando HCl 1 M. Después se somete a microfiltración el líquido sobrenadante en filtro del tipo Ultran-Pilot Open Channel PES de 0,2 µm (Whatman) y después se concentra a 1 litro a través de un filtro de tipo Ultran-Pilot Screen Channel PES con MWCO de 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC se añade el NiSO<sub>4</sub> hasta una concentración final de 1 mM. Seguidamente se aplica el líquido sobrenadante extraído a una columna HisTrap (GE Healthcare) equilibrada previamente con Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub> 50 mM de pH 7,0, NaCl 0,5 M, 10% de glicerina, 0,3% de CHAPS, 0,02% de NaN<sub>3</sub>. Se lava sucesivamente la columna con el mismo tampón que contiene imidazol 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. A continuación se eluye la proteína aplicando un gradiente lineal de imidazol 0,5 M en 15 volúmenes de columna. Se recogen las fracciones que contienen la ATX y se concentran empleando una célula Amicon equipada con una membrana filtrante de PES de 30 kDa. Se sigue purificando la proteína por cromatografía de exclusión de tamaños en una columna preparativa Superdex S-200 prep grade (XK 26/100) (GE Healthcare) en BICINA 20 mM de pH 8,5, NaCl 0,15 M, 10% de glicerina, 0,3% de CHAPS, 0,02% de NaN<sub>3</sub>. El rendimiento final de proteína después de la purificación se sitúa en 5-10 mg de ATX por litro de líquido sobrenadante del cultivo. Se almacena la proteína a -80°C.

#### Ensayo de inhibición de la proteína ATX humana

Se determina la inhibición de la ATX con un ensayo de atenuación de fluorescencia empleando un análogo de sustrato marcado específicamente (sustrato MR121). Para obtener este sustrato MR121 se marca el 6-amino-hexanoato de (R)-3-({2-[3-(2-{2-[2-(2-amino-etoxi)-etoxi]-etoxi]-etoxi)-propionilamino]-etoxi]-hidroxi-fosforiloxi)-2-hidroxi-propilo protegido con BOC y TBS (Ferguson y col., Org. Lett. **8** (10), 2023, 2006) con el fluoróforo MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxipropil)-11-etil-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidro-dipirido-[3,2-b:2',3'-i]fenoxazin-13-io) sobre la amina libre del lado de la etanolamina y, después de la desprotección, se marca seguidamente con triptófano sobre el lado del ácido aminohexanoico.

Las soluciones empleadas se preparan del modo siguiente:

tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl<sub>2</sub> 1 mM, MgCl<sub>2</sub> 1 mM, 0,01% de Triton-X-100, de pH 8,0;  
solución de ATX: solución patrón de ATX (humana marcada con His) (1,08 mg/ml en bicina 20 mM de pH 8,5, NaCl 0,15 M, 10% de glicerina, 0,3% de CHAPS, 0,02% de NaN<sub>3</sub>), se diluye hasta 1,4 – 2,5x de la concentración final en tampón de ensayo;  
solución de sustrato MR121: se diluye la solución patrón de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 µM en DMSO), hasta 2 – 5x de la concentración final en tampón de ensayo.

Se introducen los compuestos a ensayar (solución patrón 10 mM en DMSO, 8 µl) en placas de muestra de 384 hoyos (Corning Costar nº 3655) y se diluyen con 8 µl de DMSO. Se efectúan diluciones en serie transfiriendo 8 µl de la solución de compuesto a la fila siguiente hasta llegar a la fila O. Se mezclan las soluciones de compuesto y de control cinco veces y se transfieren 2 µl were a las placas de ensayo de 384 hoyos (Corning Costar nº 3702). Después se añaden 15 µl de una solución 41,7 nM de ATX (concentración final: 30 nM), se mezclan cinco veces y se incuban a 30°C durante 15 minutos. Se añaden 10 µl de la solución de sustrato MR121 (concentración final: 1 µM), se mezclan 30 veces y se incuban a 30°C durante 15 minutos. Se mide la fluorescencia cada 2 minutos durante 1 hora (lector del tipo Perkin Elmer plate:vision multimode reader); intensidad de la luz: 2,5%; tiempo de exposición: 1,4 s, filtro: Fluo\_630/690 nm) y a partir de estas lecturas se calculan los valores de las IC<sub>50</sub>.

Las actividades inhibitoras (IC<sub>50</sub>) de los compuestos de los ejemplos de la presente invención frente a la ATX se recogen en la tabla siguiente.

| Ejemplo | IC50 (µM) | Ejemplo | IC50 (µM) | Ejemplo | IC50 (µM) |
|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| 1       | 0,158     | 16      | 0,012     | 31      | 0,022     |
| 2       | 2,01      | 17      | 0,010     | 32      | 0,030     |
| 3       | 0,018     | 18      | 0,013     | 33      | 0,094     |
| 4       | 0,007     | 19      | 0,151     | 34      | 0,007     |
| 5       | 0,002     | 20      | 0,006     | 35      | 0,013     |
| 6       | 0,004     | 21      | 0,017     | 36      | 0,006     |
| 7       | 0,07      | 22      | 0,018     | 37      | 0,009     |
| 8       | 0,06      | 23      | 0,050     | 38      | 0,021     |
| 9       | 0,006     | 24      | 0,009     | 39      | 0,014     |
| 10      | 0,018     | 25      | 0,007     | 40      | 0,017     |
| 11      | 0,015     | 26      | 0,016     | 41      | 0,006     |

| Ejemplo | IC50 (μM) | Ejemplo | IC50 (μM) | Ejemplo | IC50 (μM) |
|---------|-----------|---------|-----------|---------|-----------|
| 12      | 0,067     | 27      | 0,052     | 42      | 0,007     |
| 13      | 0,017     | 28      | 0,076     | 43      | 0,056     |
| 14      | 0,014     | 29      | 0,038     |         |           |
| 15      | 0,011     | 30      | 0,041     |         |           |

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores de IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,00001 μM y 1000 μM, los compuestos especiales tienen valores de IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,0005 μM y 500 μM, otros compuestos particulares tienen valores de IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,0005 μM y 50 μM, los compuestos más especiales tienen valores de IC<sub>50</sub> comprendidos entre 0,0005 μM y 5 μM. Estos resultados se han obtenido realizando en ensayo enzimático descrito previamente.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p. ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía interna, por ejemplo por vía oral (p. ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (p. ej. en forma de nebulizadores nasales), por vía rectal (p. ej. en forma de supositorios) o por vía tópica ocular (p. ej. en forma de soluciones, ungüentos, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración puede efectuarse también por vía parenteral, por ejemplo por vía intramuscular, intravenosa o intraocular (p. ej. en forma de soluciones estériles inyectables).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse junto con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la fabricación de tabletas, tabletas recubiertas, grageas y cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes de tabletas, grageas y cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse por ejemplo la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico o sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para la producción de soluciones y de jarabes son por ejemplo el agua, los polioles, la sacarosa, el azúcar invertido, la glucosa, etc.

Los adyuvantes idóneos para las soluciones inyectables son por ejemplo el agua, los alcoholes, los polioles, la glicerina, los aceites vegetales, etc.

Los adyuvantes idóneos para los supositorios son, por ejemplo, los aceites naturales e hidrogenados, las ceras, grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

Los adyuvantes idóneos para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, las ciclodextrinas, la manita y muchos otros vehículos o excipientes ya conocidos en la técnica.

Las preparaciones farmacéuticas pueden contener además conservantes, solubilizantes, sustancias que aumentan la viscosidad, estabilizantes, humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, enmascarantes y antioxidantes. Pueden contener además otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse en función de los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral podría ser apropiada una dosis diaria de aprox. 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p. ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis individuales, que pueden contener, por ejemplo, la misma cantidad. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener del 0,001% al 15% en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede situarse entre 0,001 y 25 mg, podrá administrar con una sola dosis al día o a la semana, o con múltiples dosis (de 2 a 4) al día, o con múltiples dosis a la semana. Sin embargo se da por supuesto que se puede rebasar el límite superior mencionado, si se considera indicado.

La invención se ilustra seguidamente con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

En el caso de que los compuestos de los ejemplos de síntesis se obtengan en forma de mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen, por ejemplo por cromatografía quiral o por cristalización.

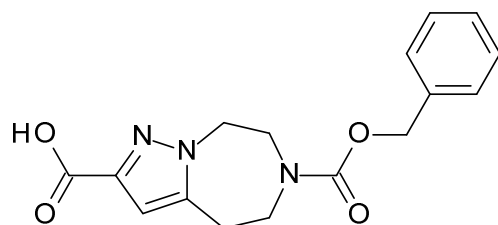
#### Compuestos intermedios

##### Abreviaturas:

aq. = acuoso; CAS-RN = número de registro del Chemical Abstracts Service; e. r. = relación enantiomérica; HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; EM = espectro de masas; RMN = espectro de resonancia magnética nuclear; sat. = saturado; t. amb. = temperatura ambiente. Otras abreviaturas, como puedan ser las abreviaturas de reactivos químicos o de disolventes, ya son familiares para los expertos en química orgánica.

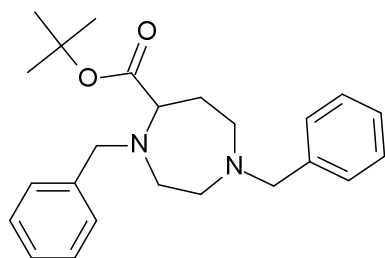
#### Compuesto intermedio 1

ácido 6-fenilmetoxycarbonil-4,5,7,8-tetrahidropirazolo-[1,5-d][1,4]diazepina-2-carboxílico



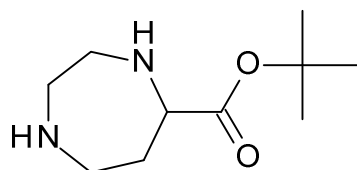
El (4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2,6-dicarboxilato de 6-O-bencilo 2-O-etilo, CAS: 1080027-19-5; sintetizado en los pasos 1 – 7 descritos a continuación) se ha mencionado en Gerlach y col., solicitud de patente internacional PCT (2008), WO 2008135526 A1 y se ha sintetizado de modo similar al descrito por Venkatesan, M.A. y col., J. Med. Chem. 49, 4623, 2006.

Paso 1: 1,4-dibencil-1,4-diazepano-5-carboxilato de tert-butilo



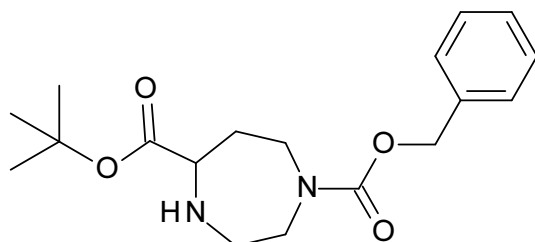
En un matraz de fondo redondo de 20 ml se disuelven el 2,4-dibromobutanoato de tert-butilo (500 mg, [CAS: 77629-96-0]), la N,N'-dibenciletilenodiamina (372 mg, [CAS: 140-28-3]) y la trietilamina (460 mg) en diclorometano (20 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla a 40°C durante 15 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se basifica con una solución saturada de NaHCO<sub>3</sub>. Se extrae la fase acuosa dos veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se evapora el disolvente a sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (232 mg, 35 %). EM (EI): 380,0 [M<sup>+</sup>].

Paso 2: 1,4-diazepano-5-carboxilato de tert-butilo



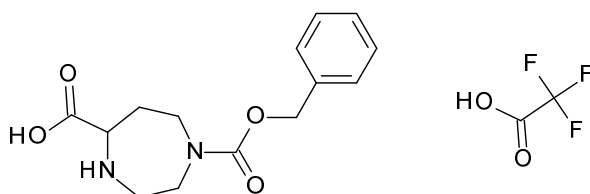
Se disuelve el 1,4-dibencil-1,4-diazepano-5-carboxilato de tert-butilo (3,40 g) en etanol (50 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se añade paladio sobre carbón activo (800 mg, 10% de Pd) y se aplica presión de hidrógeno a temperatura ambiente. Se agita la mezcla con una presión de hidrógeno de 5 bares durante 9 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite Speed Plus (Acros Organics) y se evapora el disolvente hasta sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (1,40 g, 77 %). EM (m/e): 201,7  $[M+H]^+$ .

Paso 3: 1,4-diazepano-1,5-dicarboxilato de 1-O-bencilo 5-O-tert-butilo



En atmósfera de argón se disuelve a temperatura ambiente el 1,4-diazepano-5-carboxilato de tert-butilo (1,055 g) en diclorometano (20 ml), formándose una solución ligeramente marrón. Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo durante un período de 10 minutos una solución de dicarbonato de dibencilo (1,51 g) en diclorometano (10 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 0°C durante 30 minutos y después se calienta a t. amb. durante 1,5 horas. Se concentra la mezcla directamente hasta sequedad y se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de metanol en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (960 mg, 52 %). EM (m/e): 335,6  $[M+H]^+$ .

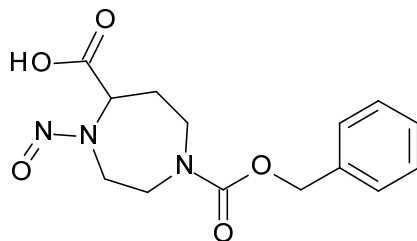
Paso 4: 2,2,2-trifluoracetato del ácido 1-fenilmetoxi-carbonil-1,4-diazepano-5-carboxílico



En atmósfera de argón se disuelve a temperatura ambiente el 1,4-diazepano-1,5-dicarboxilato de 1-O-bencilo 5-O-tert-butilo (9,0 g) en diclorometano (90 ml). A continuación se añade por goteo el ácido 2,2,2-trifluor-acético (30,7 g, 20,70 ml) durante un período de 15 minutos. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 8 horas. Se evapora el disolvente directamente y se seca el residuo con alto

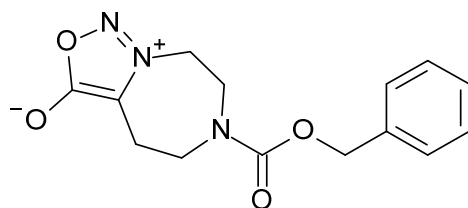
vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite en bruto de color ligeramente marrón (11 g, 100 %, pureza = 95 %). EM (m/e): 279,6 [M-TFA+H]<sup>+</sup>.

Paso 5: ácido 4-nitroso-1-fenilmetoxicarbonil-1,4-diazepano-5-carboxílico



Se disuelve el 2,2,2-trifluoracetato del ácido 1-fenilmetoxi-carbonil-1,4-diazepano-5-carboxílico (1,448 g) a temperatura ambiente en agua (11,0 ml) y tetrahidrofurano (4,0 ml). Después se añade por goteo el ácido clorhídrico (del 37%, 337 µl) durante un período de 5 minutos. Se enfría la solución de color ligeramente marrón a 0°C y se le añade el nitrito sódico (251 mg). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se prosigue la agitación durante 1 hora. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite en bruto de color ligeramente marrón (966 mg, 97 %, pureza = 80 %). EM (m/e): 308,5 [M+H]<sup>+</sup>.

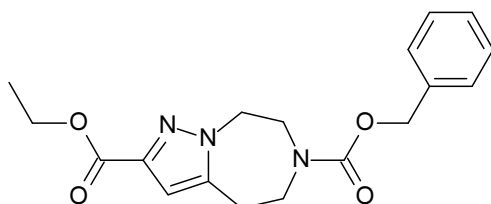
Paso 6: 4,5,7,8-tetrahidrooxadiazolo[3,4-d][1,4]-diazepin-9-ilo-3-olato de 6-fenilmetoxicarbonilo



En atmósfera de argón se disuelve a temperatura ambiente el ácido 1-(benciloxycarbonil)-4-nitroso-1,4-diazepano-5-carboxílico (936 mg) en acetonitrilo (15 ml). Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade por goteo el anhídrido trifluoracético (768 mg) durante un período de 10 minutos. Se calienta la mezcla a temperatura ambiente y se prosigue la agitación durante 3 horas. Seguidamente se añade el carbonato potásico (505 mg) y se agita la mezcla durante 30 minutos. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto

epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (300 mg, 39 %). EM (m/e): 290,5  $[M+H]^+$ .

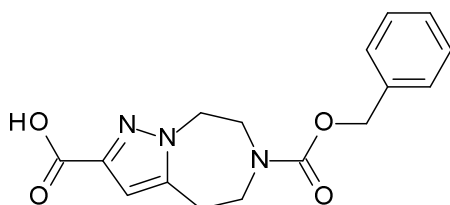
Paso 7: 4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-2,6-dicarboxilato de 6-O-bencilo 2-O-etilo



En atmósfera de argón se añade a temperatura ambiente el propiolato de etilo (284 mg) a una solución del 5,6,7,8-tetrahidro-4H-[1,2,3]oxadiazolo[3,4-d][1,4]diazepin-9-ilo-3-olato de 6-(benciloxicarbonilo) (186 mg) en clorobenceno (4,0 ml). En un microondas se calienta la mezcla a 150°C durante 2 horas. Se concentra la mezcla reaccionante directamente hasta sequedad. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (131 mg, 53 %). EM (m/e): 344,5  $[M+H]^+$ .

Se aísla también el regioisómero 4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-3,6-dicarboxilato de 6-O-bencilo 3-O-etilo por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano) en forma de goma ligeramente amarilla (36 mg, 16 %). EM (m/e): 344,5  $[M+H]^+$ .

Paso 8: ácido 6-fenilmetoxicarbonil-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carboxílico

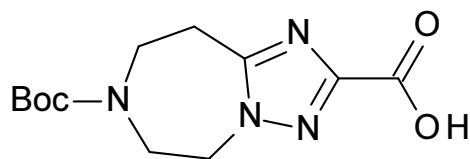


Se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 10 minutos una solución 1M de hidróxido de litio (9,33 ml) a una solución del 7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2,6(5H)-dicarboxilato de 6-bencilo 2-etilo (1,78 g) en tetrahidrofurano (20 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con una solución de HCl (2M) hasta pH = 1. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se evapora el disolvente. Se seca el residuo con alto vacío,

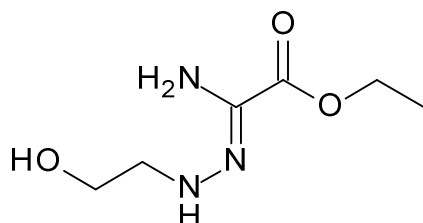
obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (1,64 g, 95%).  
EM (m/e): 316,5  $[M+H]^+$ .

Compuesto intermedio 2

4,5,7,8-tetrahidro-1,3,3a,6-tetraaza-azuleno-2,6-di-carboxilato de 6-tert-butilo

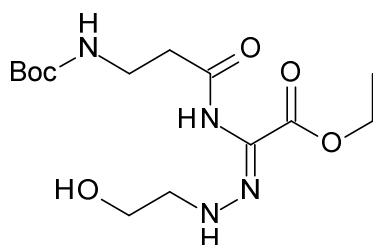


Paso 1: (2Z)-2-amino-2-(2-hidroxietilhidrazono)acetato de etilo



A una solución del amino-tioxo-acetato de etilo (5,0 g,) en etanol (160 ml) se le añade a 0°C el 2-hidrazino-etanol y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (6,58 g) en forma de sólido amarillo pegajoso, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. CL-EM: 175,8  $[M+H]^+$ .

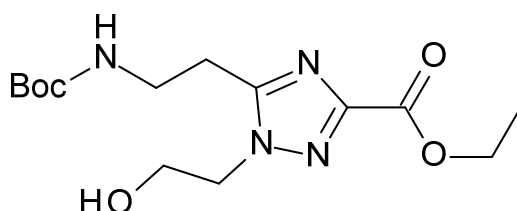
Paso 2: (2Z)-2-[3-(tert-butoxicarbonilamino)propanoil-amino]-2-(2-hidroxietilhidrazono)acetato de etilo



En atmósfera de nitrógeno a una solución del ácido 3-tert-butoxicarbonilamino-propiónico (7,73 g) en THF (100 ml) se le añaden a -10°C la trietilamina (6,78 ml) y el cloro-formiato de etilo (4,64 ml) y se agita la mezcla reaccionante a -10°C durante 0,5 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se vierte el líquido filtrado sobre una solución de (2Z)-2-amino-2-(2-hidroxietilhidrazono)acetato de etilo (6,57 g) y se agita la mezcla a 25°C durante 16 h. Se evapora el disolvente con vacío y se reparte el residuo entre acetato de etilo (150 ml) y agua (100 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae de nuevo la fase acuosa con acetato de etilo (2 x 100ml). Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$  anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el material en bruto por

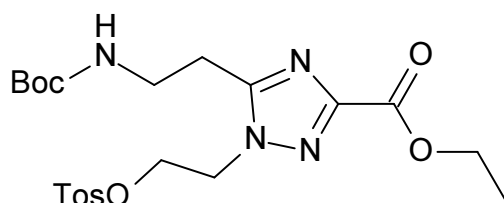
cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (EtOAc del 20 al 40 % en hexano), obteniéndose el (3-tert-butoxicarbonilamino-propionilamino)-[(2-hidroxi-etil)-hidrazono]-acetato de etilo (5,81 g) en forma de sólido amarillo pegajoso. CL-EM: 346,9  $[M+H]^+$ .

Paso 3: 5-[2-(tert-butoxicarbonilamino)etil]-1-(2-hidroxi-etil)-1,2,4-triazol-3-carboxilato de etilo



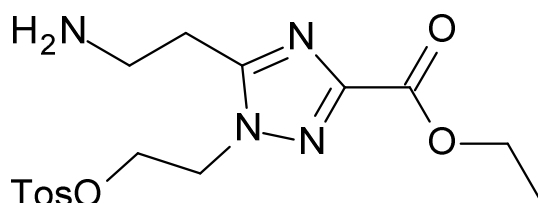
Se mantiene en ebullición a reflujo durante 18 h una solución del (2Z)-2-[3-(tert-butoxicarbonilamino)propanoil-amino]-2-(2-hidroxi-etilhidrazono)acetato de etilo (5,8 g) en n-BuOH (400 ml). Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (empleando como eluyente MeOH del 0 al 4% en DCM), obteniéndose una mezcla del 5-(2-tert-butoxicarbonil-amino-etil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo y el correspondiente éster de n-butilo (4,22 g, impuro) en forma de sólido amarillo pegajoso. CL-EM: 329,2 y 356,9  $[M+H]^+$ .

Paso 4: 5-(2-tert-butoxicarbonilamino-etil)-1-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo



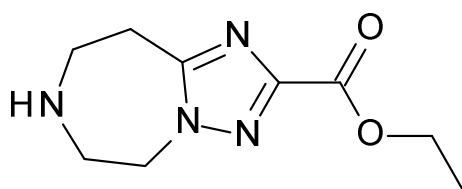
A una solución del 5-(2-tert-butoxicarbonilamino-etil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo (4,2 g) en DCM (100 ml) se le añaden a 0°C la trietilamina (2,70 ml) y el cloruro de p-toluenosulfonilo (2,92 g) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 16 h. Se diluye la mezcla reaccionante con DCM (50 ml) y se lava con una solución acuosa saturada de bicarbonato sódico (100 ml). Se seca la fase orgánica con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtra y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (empleando como eluyente EtOAc del 10 al 30 % en hexano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla del éster de etilo y el correspondiente éster de butilo (1,98 g), en forma de sólido amarillo pegajoso. CL-EM: 482,9 y 511,1  $[M+H]^+$ .

Paso 5: 5-(2-amino-etil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxilato de etilo



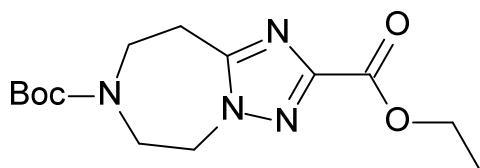
A una solución del 5-(2-tert-butoxicarbonilamino-etil)-1-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo (5,17 g) en DCM (100mL) se le añade el HCl 4N en dioxano (40 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla las sales clorhidrato del éster de etilo y del correspondiente éster de butilo (4,42 g, en bruto), en forma de sólido marrón pegajoso. CL-EM: 383,1 y 410,8  $[M+H]^+$ .

Paso 6: 5,6,7,8-tetrahidro-4H-1,3,3a,6-tetraazaazuleno-2-carboxilato de etilo



A una suspensión del 5-(2-amino-etil)-1-(2-hidroxi-etil)-1H-[1,2,4]triazol-3-carboxilato de etilo (4,4 g, en bruto) en THF (200 ml) se le añade por goteo a 0°C la trietilamina (4,44 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 60°C durante 18 h. Se eliminan los componentes volátiles con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla del éster de etilo y del correspondiente éster de butilo junto con otras impurezas (2,23 g, en bruto), en forma de sólido marrón pegajoso, que se emplea para el paso siguiente sin más purificación. CL-EM: 211,3 y 239,0  $[M+H]^+$ .

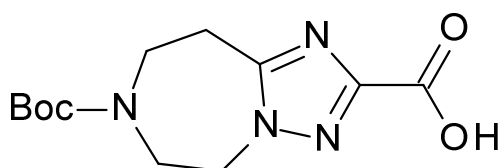
Paso 7: 4,5,7,8-tetrahidro-1,3,3a,6-tetraaza-azuleno-2,6-dicarboxilato de 6-tert-butilo y 2-etilo



A una suspensión del 5, 6, 7, 8-tetrahidro-4H-1, 3, 3a, 6-tetraaza-azuleno-2-carboxilato de etilo (2,2 g) en THF (100 ml) se le añaden la trietilamina (2,21 ml) y el carbonato de di-tert-butilo (3,6 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 2

h. Se elimina el disolvente con vacío y se purifica el residuo por cromatografía de columna a través de gel de sílice normal (empleando como eluyente MeOH del 0 al 5% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de mezcla del éster de etilo y el correspondiente éster de butilo (1,2 g, 53,3% a partir del 5-(2-tert-butoxicarbonil-amino-etil)-1-[2-(tolueno-4-sulfoniloxi)-etil]-1H-[1,2,4]-triazol-3-carboxilato de etilo, obtenido en el paso 4), en forma de sólido amarillo pegajoso. CL-EM: 311,2 y 339,1  $[M+H]^+$ .

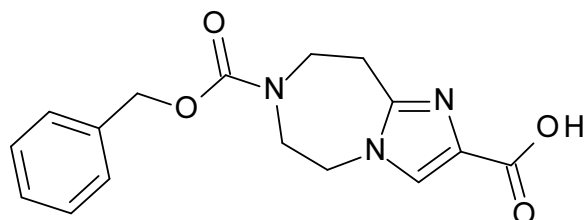
Paso 8: 4,5,7,8-tetrahidro-1,3,3a,6-tetraaza-azuleno-2,6-dicarboxilato de 6-tert-butilo



A una solución del 4,5,7,8-tetrahidro-1,3,3a,6-tetraaza-azuleno-2,6-dicarboxilato de 6-tert-butilo y 2-etilo (1,2 g) en THF (16 ml) se le añade a 25°C una solución de LiOH  $H_2O$  (324 mg) en agua (4 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 1 h. Se elimina el disolvente con vacío, se disuelve el residuo en agua (30 ml) y se lava con acetato de etilo. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa saturada de ácido cítrico y se extrae con DCM (3x75 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtran y se concentran con vacío. Se purifica el residuo por HPLC preparativa, obteniéndose el compuesto epigrafiado (228 mg, 21%) en forma de sólido blanco mate. CL-EM: 283,3  $[M+H]^+$ .

### Compuesto intermedio 3

5,6,8,9-tetrahidro-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-2,7-dicarboxilato de 7-bencilo:

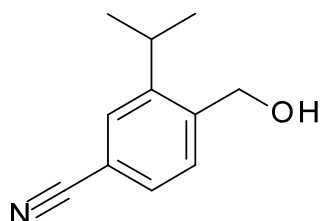


Se disuelve el 2-formil-5,6,8,9-tetrahidro-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-7-carboxilato de bencilo (500 mg), obtenido con arreglo a los procedimientos descritos por Gerlach y col. en la solicitud de patente internacional PCT (2008), WO 2008135526 A1, en acetona (15 ml) y agua (15 ml). Después se le añaden el ácido sulfámico (292 mg) y el  $NaClO_2$  (211 mg) y se agita la mezcla reaccionante a 25°C durante 3 h. Se elimina la acetona con vacío y se extrae la fase acuosa con DCM (3x50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con  $Na_2SO_4$  anhidro, se filtran y

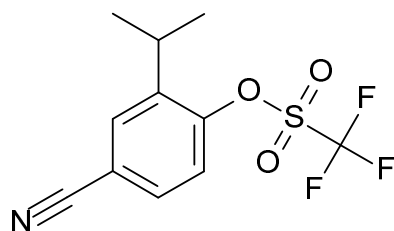
se concentran con vacío. Se tritura el material en bruto con Et<sub>2</sub>O, formándose un sólido blanco mate, que se seca, obteniéndose el 5,6,8,9-tetrahidro-imidazo[1,2-a][1,4]diazepina-2,7-dicarboxilato de 7-bencilo (6) (425 mg, 81%). CL-EM: 316,0 [M+H]<sup>+</sup>.

#### Compuesto intermedio 4

4-(hidroximetil)-3-isopropil-benzonitrilo

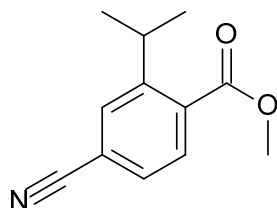


Paso 1: trifluormetanosulfonato de 4-ciano-2-isopropil-fenilo



A una solución de piridina (915 µl) en diclorometano (70 ml) se le añade a 0°C el anhídrido trifluormetano-sulfónico (1,75 ml). Se agita la suspensión blanca a 0°C durante 10 min. Se añade por goteo una solución de 4-hidroxi-3-isopropilbenzonitrilo (CAS: 1,52 g) en diclorometano (40 ml). Se retira el baño de hielo y se agita la solución transparente de color marrón oscuro a t. amb. La CCF a t = 75 min indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con diclorometano y se lava con agua y salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con diclorometano, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se purifica el residuo por cromatografía flash (100 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente de heptano / diclorometano = 9 : 1 a heptano / diclorometano = 4 : 6), obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,63 g, 95 %). Líquido amarillo; EM: 292,1 [M-H]<sup>-</sup>.

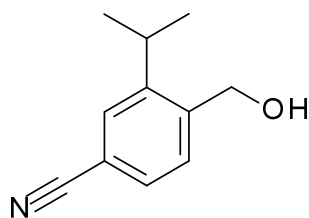
Paso 2: 4-ciano-2-isopropilbenzoato de metilo



Se introduce en un autoclave el trifluormetanosulfonato de 4-ciano-2-isopropilfenilo (2,30 g) y se le añade metanol (46 ml). Se genera en el autoclave una

atmósfera de argón y entonces se añaden la trietilamina (2,73 ml) y un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio(II) (320 mg). Se genera una atmósfera de CO por evacuación y reintroducción de 10 bares de CO (3 veces). Después se incrementa la presión hasta 50 bares y se mantiene el autoclave a 110°C durante 20 h. Se enfría la mezcla reaccionante a t. amb. y se concentra la solución roja con vacío. Por filtración del residuo a través de una columna de 100 g de SiO<sub>2</sub>, disolvente diclorometano / heptano = 1 : 1, se obtiene el compuesto epigrafiado (1,23 g, 77 %). Aceite ligeramente amarillo, EM: 218,5 [M+H]<sup>+</sup>.

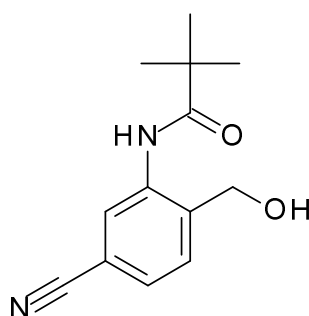
Paso 3: 4-(hidroximetil)-3-isopropil-benzonitrilo



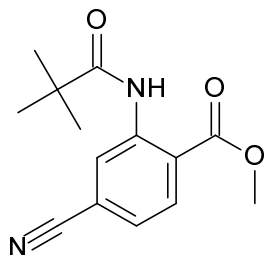
A una solución transparente, de color amarillo, del 4-ciano-2-isopropilbenzoato de metilo (1,227 g) en tetrahidro-furano (15 ml) se le añade el borhidruro de litio (2M en THF, 9,06 ml). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. La CCF (diclorometano / heptano = 4 : 1) a t = 1 h indica que la reacción ha finalizado. Se enfría la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se le añaden 5 ml de MeOH. Pasados 30 min se diluye la mezcla reaccionante con acetato de etilo y se extrae con agua y salmuera. Se extraen de nuevo las fases acuosas con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Por cromatografía (100 g de SiO<sub>2</sub>; gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol + una solución acuosa de NH<sub>4</sub>OH al 0,25 % = 19 : 1) se obtiene el compuesto epigrafiado (802 mg, 76 %). Aceite ligeramente amarillo, EM: 176,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 5

N-[5-ciano-2-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-propanamida

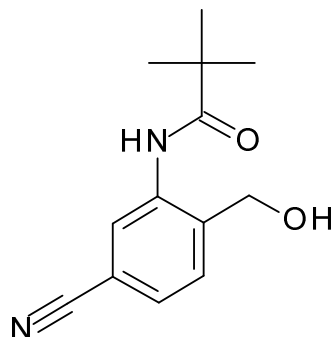


Paso 1: 4-ciano-2-pivalamidobenzoato de metilo



A una solución roja transparente de 2-amino-4-ciano-benzoato de metilo (CAS: 159847-83-3; 776 mg) en piridina (6 ml) se le añade por goteo a 0°C el cloruro de pivaloilo (650 µl). Precipita un sólido. La EM a t = 2 h indica que la reacción ha finalizado. Se diluye la mezcla reaccionante con una solución acuosa 1M de HCl y se extrae 2 veces con acetato de etilo/ 2-metiltetrahidrofurano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua, una solución de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> al 50% y salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Se suspende el residuo en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (819 mg, sólido blanco). Se concentran las aguas madres y se trata el residuo con tBME, obteniéndose otra cosecha del compuesto epigrafiado (148 mg, sólido blanco). Se reúnen los productos, obteniéndose el compuesto epigrafiado (967 mg, 84%). Sólido blanco. EM: 261,1 [M-H]<sup>-</sup>.

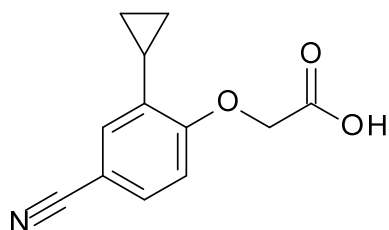
Paso 2: N-[5-ciano-2-(hidroximetil)fenil]-2,2-dimetil-propanamida



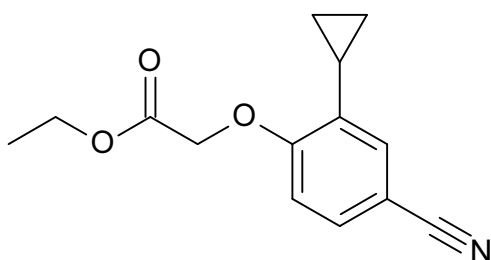
En atmósfera de argón a una suspensión blanca del 4-ciano-2-pivalamidobenzoato de metilo (335 mg) en tetrahydro-furano (6,0 ml) se le añade una solución de cloruro cálcico (286 mg) en etanol (6,0 ml). Se añade el borhidruro sódico (195 mg) en 3 porciones durante un período de 20 minutos. La CCF a t = 4 h indica que la reacción ha finalizado. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y una solución saturada de NH<sub>4</sub>Cl. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Por cromatografía (50 g de SiO<sub>2</sub>, gradiente de diclorometano a diclorometano/ metanol = 9:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (257 mg, 86 %). Sólido blanco, EM: 233,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 6

## ácido 2-(4-ciano-2-ciclopropilfenoxi)acético

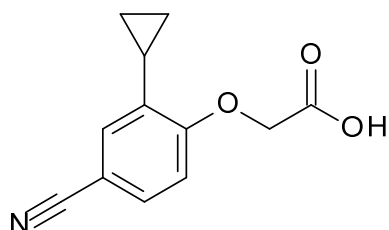


## Paso 1: 2-(4-ciano-2-ciclopropilfenoxi)acetato de etilo



En atmósfera de argón se disuelve a t. amb. el 3-ciclopropil-4-hidroxibenzonitrilo (140 mg) en acetona (5 ml). A esta mezcla se le añaden sucesivamente el carbonato potásico (122 mg) y el 2-bromoacetato de etilo (97  $\mu$ l). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 3 horas y después se enfría a t. amb. Se evapora el disolvente, se vierte el residuo sobre salmuera y acetato de etilo y se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con una cantidad adicional de acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan una vez con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran, se concentran y se secan con alto vacío, obteniéndose el producto en bruto en forma de aceite viscoso de color amarillo que se emplea sin más purificación (210 mg, 88 %).

## Paso 2: ácido 2-(4-ciano-2-ciclopropilfenoxi)acético

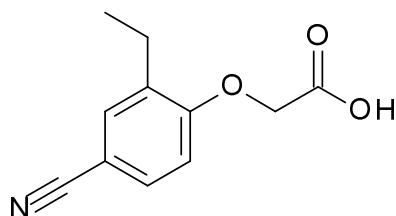


Se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 5 minutos una solución 1 M de hidróxido de litio (1,47 ml) a una solución del 2-(4-ciano-2-ciclopropilfenoxi)-acetato de etilo (200 mg) en THF (4,0 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 5 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se acidifica con una solución 2M de HCl hasta  $\text{pH} = 1$ . Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se evapora el disolvente. Se seca el

residuo con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo (170 mg, 96 %). EM (m/e): 216,1 [M-H]<sup>-</sup>.

Compuesto intermedio 7

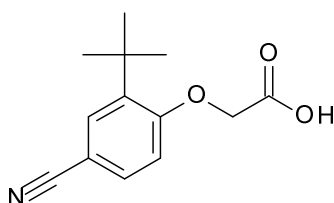
ácido 2-(4-ciano-2-etilfenoxi)acético



Se obtiene este compuesto de modo similar al compuesto intermedio 6 a partir del 3-etil-4-hidroxibenzonitrilo (CAS: 4997-55-1)

Compuesto intermedio 8

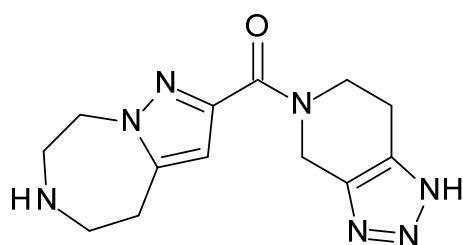
ácido 2-(2-tert-butil-4-cianofenoxi)acético



Se obtiene este compuesto de modo similar al compuesto intermedio 7 a partir del 3-tert-butil-4-hidroxibenzonitrilo (CAS: 4910-04-7)

Compuesto intermedio 9

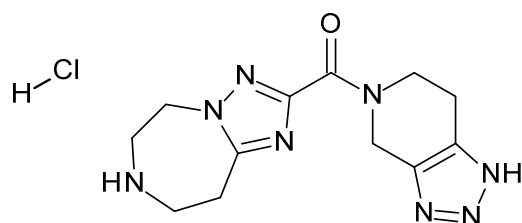
5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)metanona



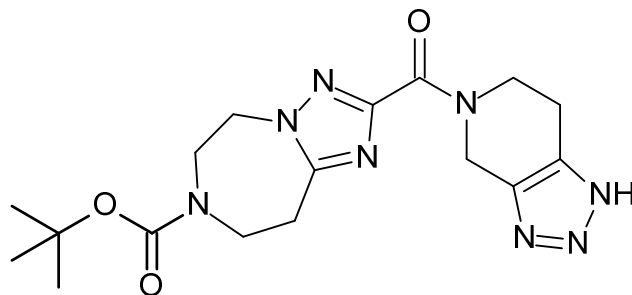
La síntesis del compuesto intermedio 9 se ha descrito en el ejemplo 3, paso 1.

Compuesto intermedio 10

clorhidrato de la 1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridin-5-il(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]diazepin-2-il)metanona

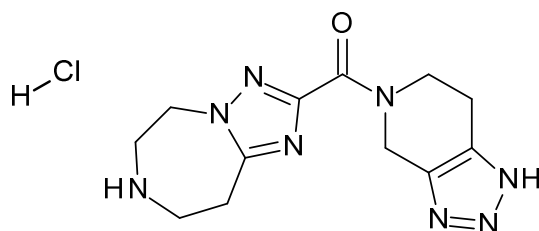


Paso 1: 2-(1,4,6,7-tetrahydrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de tert-butilo



En un matraz de fondo redondo de 20 ml se mezclan el ácido 7-(tert-butoxicarbonil)-6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]-triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carboxílico (compuesto intermedio 9, 450 mg) y la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (207 mg) con DMF (12,9 ml), formándose una suspensión blanca. Se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 2 minutos la N-etildiiso-propilamina (587 mg). Después se añade el HATU (638 mg) y se agita la mezcla reaccionante a t. amb. durante 15 h. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. Se concentra el residuo una vez más con tolueno. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, MeOH del 0% al 10% en  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ ), obteniéndose una espuma blanca (310 mg). EM: 389,3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ .

Paso 2: clorhidrato de la 1,4,6,7-tetrahydrotriazolo-[4,5-c]piridin-5-il(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo-[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)metanona

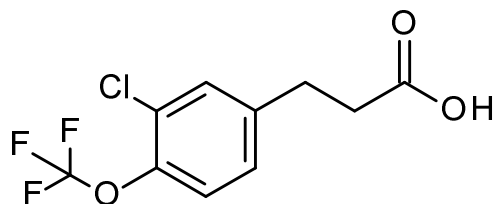


En un matraz de fondo redondo de 20 ml se mezclan el 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7(6H)-carboxilato de tert-butilo (230 mg) y HCl 5N en 2-propanol (5 ml), formándose una suspensión blanca. Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C con

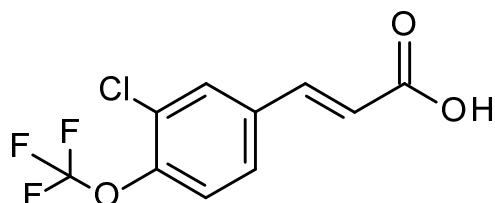
agitación durante 2 horas. Se enfría la mezcla reaccionante y se concentra con vacío, obteniéndose una sal en bruto (190 mg), que se emplea sin más purificación. EM: 289,1 [M+H]<sup>+</sup>.

Compuesto intermedio 11

ácido 3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico

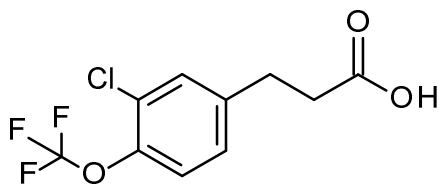


Paso 1: ácido (E)-3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]-prop-2-enoico



En un matraz de fondo redondo de 20 ml se mezclan el 3-cloro-4-(trifluormetoxi)benzaldehído (CAS: 83279-39-4, 500 mg), el ácido malónico (510 mg) y la piperidina (22,0 µl) con piridina (3,0 ml), formándose una solución incolora. Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 5 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se vierte sobre agua-hielo y se acidifica con HCl 2N. Se extrae la fase acuosa 2 veces con acetato de etilo, se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, MeOH del 0% al 10% en CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (400 mg). EM: 265,1 [M-H]<sup>-</sup>.

Paso 2: ácido 3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico

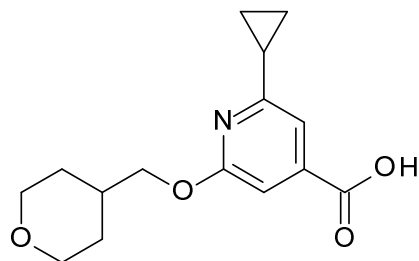


En un matraz de tres bocas de 50 ml se mezcla el ácido (E)-3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]prop-2-enoico (300 mg) con acetato de etilo (10 ml), formándose una solución incolora. Se añade paladio sobre carbón (10% de Pd, 40 mg) y se hidrogena la mezcla durante 30 min, entonces el análisis por CCF indica que no existe material de partida residual. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite

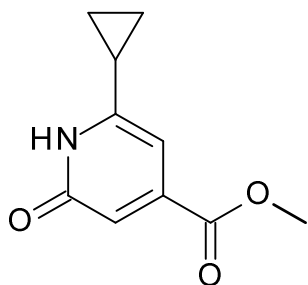
y se concentra con vacío, obteniéndose un sólido ligeramente amarillo (300 mg), que se emplea sin más purificación. EM: 267,3 [M-H]<sup>-</sup>.

Compuesto intermedio 12

ácido 2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carboxílico

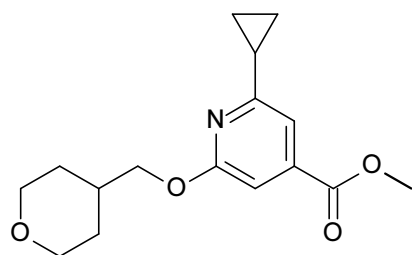


Paso 1: 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo



Se calienta a 70°C durante 48 h una suspensión del ácido 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (CAS: 150190-28-6; 400 mg) en metanol (4 ml) y ácido sulfúrico (12 µl). Se concentra la mezcla con vacío. Se suspende el residuo en diclorometano (10 ml), se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (427 mg) en forma de semisólido ligeramente marrón. EM: 194,1 [M+H]<sup>+</sup>.

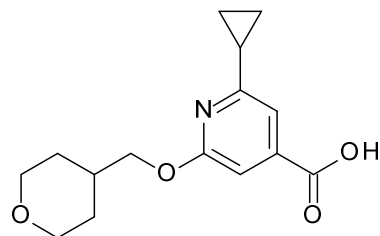
Paso 2: 2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carboxilato de metilo



A una suspensión del 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidro-piridina-4-carboxilato de metilo (212 mg) en acetonitrilo (5 ml) se le añaden con agitación el carbonato potásico (455 mg) y el 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (CAS: 101691-94-5; 744 mg). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h y después se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía flash (gel de sílice; gradiente de

heptano–acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (188 mg). EM: 292,2  $[M+H]^+$ .

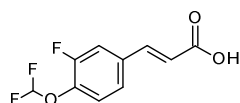
Paso 3: ácido 2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridina-4-carboxílico



A una solución del 2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carboxilato de metilo (184 mg) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (53,0 mg, 1,26 mmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 16 h. Se concentra la mezcla parcialmente con el fin de eliminar el tetrahidrofurano. Se reparte la fase acuosa entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (218 mg). EM: 276,1  $[M-H]^-$ .

#### Compuesto intermedio 13

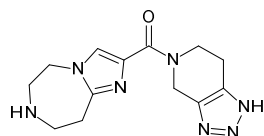
ácido (E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluor-fenil]prop-2-enoico



Se obtiene este compuesto de modo similar al compuesto intermedio 11, paso 1, a partir del 4-(difluormetoxi)-3-fluorbenzaldehído (CAS: 1214379-56-2, 1,54 g). EM: 233,1  $[M+H]^+$ .

#### Compuesto intermedio 14

6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-d][1,4]diazepin-2-il(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)metanona

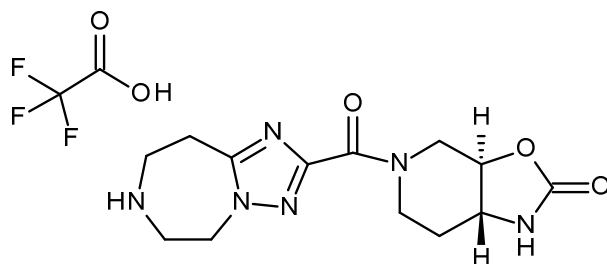


Se sintetiza este compuesto de modo similar al ejemplo 3, paso 1, por hidrogenación del 2-(1,4,6,7-tetrahidrotri-azolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo-[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de bencilo (obtenido en el ejemplo 2), formándose el compuesto epigrafiado 6,7,8,9-tetrahidro-5H-imidazo[1,2-

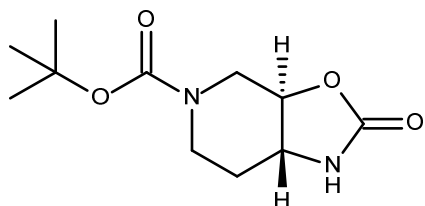
d][1,4]diazepin-2-il(1,4,6,7-tetra-hidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)metanona en forma de polvo incoloro. EM: 288,2  $[M+H]^+$ .

Compuesto intermedio 15

2,2,2-trifluoracetato de la (3aR,7aR)-5-(6,7,8,9-tetra-hidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carbonil)-hexahidro-[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

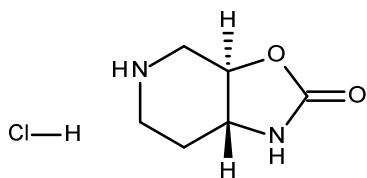


Paso 1: (3aR,7aR)-2-oxo-1,3a,4,6,7,7a-hexahidro-[1,3]-oxazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo



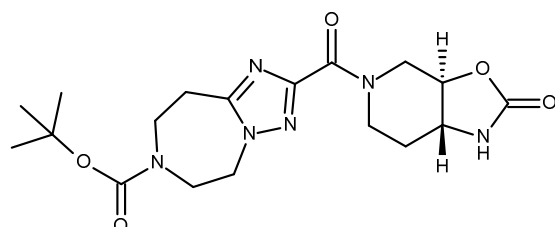
En atmósfera de argón a una solución del (3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS: 1007596-95-3, 510 mg) en DMF (8,0 ml) se le añade a temperatura ambiente el imidazol (161 mg) y después el 1,1'-carbonildiimidazol (382 mg). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 horas. Después se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se lavan las fases orgánicas una vez con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. Se concentra el residuo una vez más con tolueno. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (cartucho de 20 g de gel de sílice, metanol del 0% al 5% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (460 mg). EM: 187,0  $[M-56 (\text{isobutileno}) + H]^+$ .

Paso 2: clorhidrato de la (3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-2-ona



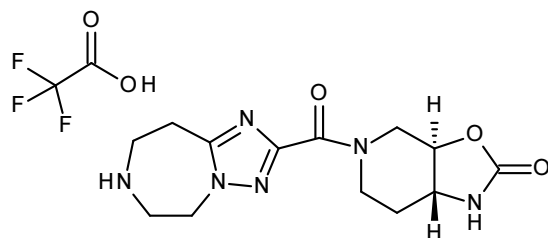
Se mezcla el (3aR,7aR)-2-oxo-1,3a,4,6,7,7a-hexahidro-[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina-5-carboxilato de tert-butilo (458 mg) con el ácido clorhídrico (aprox. 5M - 6M en isopropanol, 6,87 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 19 horas. Se concentra la mezcla reaccionante directamente hasta sequedad. Se mezcla el residuo blanco con acetato de etilo (8 ml) y se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 1 hora. Se aísla el sólido incoloro por filtración, se lava con acetato de etilo y se seca con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (279 mg). EM: 143,0  $[M+H]^+$  (base libre).

Paso 3: 2-[(3aR,7aR)-2-oxo-1,3a,4,6,7,7a-hexahidro-[1,3]oxazolo[5,4-c]piridina-5-carbonil]-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de tert-butilo



En un matraz de fondo redondo de 50 ml se mezclan el clorhidrato de la (3aR,7aR)-3a,4,5,6,7,7a-hexahidro-1H-[1,3]-oxazolo[5,4-c]piridin-2-ona (225 mg), la 4-metilmorfolina (382 mg) y el 4,5,7,8-tetrahidro-1,3,3a,6-tetraaza-azuleno-2,6-dicarboxilato de 6-tert-butilo (compuesto intermedio 2, 391 mg) con la DMF (10,0 ml), formándose una solución ligeramente amarilla. Se añaden el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida (483 mg) y el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (340 mg) y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 16 horas. Se vierte la mezcla sobre agua-hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ , se filtran y se concentran. Se concentra el residuo una vez más con tolueno. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (cartucho de 50 g de gel de sílice, metanol del 0% al 10% en diclorometano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido incoloro (491 mg). EM: 351,2  $[M-56 (\text{isobutileno}) + H]^+$ .

Paso 4: 2,2,2-trifluoroacetato de la (3aR,7aR)-5-(6,7,8,9-tetrahidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carbonil)hexahidro-[1,3]oxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

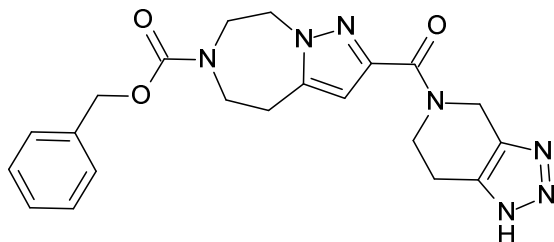


En atmósfera de argón se disuelve a temperatura ambiente el 2-[(3aR,7aR)-2-oxo-1,3a,4,6,7,7a-hexahidro-[1,3]-oxazolo[5,4-c]piridina-5-carbonil]-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de tert-butilo (50 mg) en diclorometano (5,0 ml). Después se añade por goteo durante un período de 5 minutos el ácido 2,2,2-trifluoracético (140 mg) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 3 horas. Se añade lentamente más cantidad del ácido 2,2,2-trifluoracético (42,1 mg) y se prosigue la agitación a temperatura ambiente durante 17 horas más. Se elimina el disolvente por evaporación y se elimina el TFA residual por adición y evaporación de tolueno. Después de la concentración, se seca el residuo con alto vacío, obteniéndose una goma ligeramente amarilla (68 mg), que se emplea sin más purificación. EM: 307,2 [M +H]<sup>+</sup> (base libre).

### Ejemplos

#### Ejemplo 1

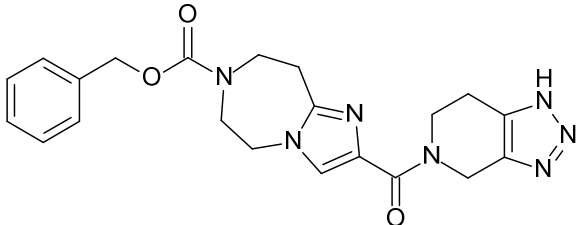
2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de bencilo



En atmósfera de argón se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 5 minutos la 4-metilmorfolina (1,56 g) a una suspensión del ácido 6-(benciloxycarbonil)-5,6,7,8-tetrahydro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-2-carboxílico (compuesto intermedio 1, 1,62 g) y la 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (702 mg, [CAS: 706757-05-3]) en dimetilformamida (20 ml). Después se añade el HATU (2,17 g) en cuatro porciones. Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 17 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo. Se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se concentra el residuo una vez más con tolueno. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, acetato de etilo del 0% al 100% en heptano y

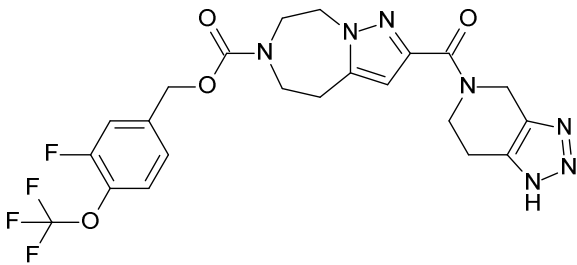
después CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/MeOH = 96/4), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate (1,40 g, 62 %). EM (m/e): 422,6 [M+H<sup>+</sup>].

El compuesto del siguiente ejemplo 2 se sintetiza a partir de un bloque de síntesis/compuesto intermedio apropiados de modo similar al ejemplo 1:

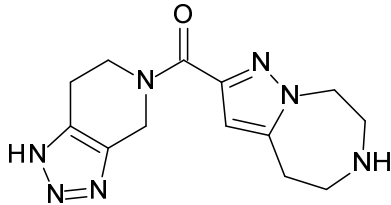
| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                     | bloque de síntesis / compuesto intermedio | EM, m/e                  |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|
| 2   | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de bencilo<br> | compuesto intermedio 3                    | 422,2 [M+H] <sup>+</sup> |

Ejemplo 3

2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo



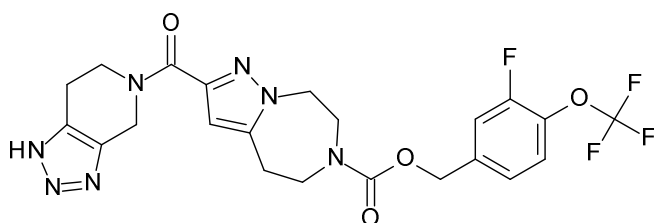
Paso 1: 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepin-2-il(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)metanona



Se disuelve el 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]tri-azolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6(5H)-carboxilato de bencilo (1,40 g, obtenido en el ejemplo 1) en metanol (10 ml), formándose una solución

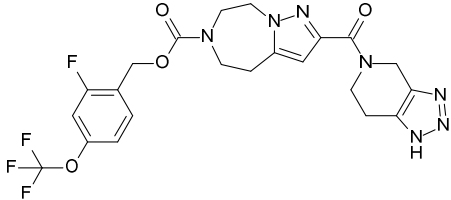
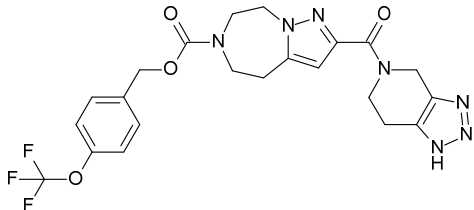
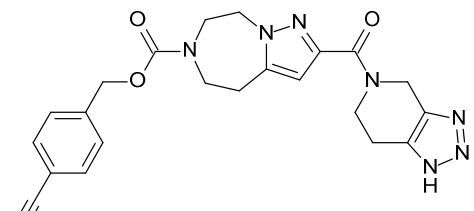
incolora. Se añade el paladio sobre carbón activo (140 mg, 10% de Pd) y se aplica presión de hidrógeno a t. amb. Se agita la mezcla con presión de hidrógeno durante 16 horas. Se filtra la mezcla reaccionante a través de Dicalite Speed Plus (Acros Organics) y se evapora el disolvente hasta sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite incoloro (910 mg, 94 %). EM (m/e): 288,2 [M+H<sup>+</sup>].

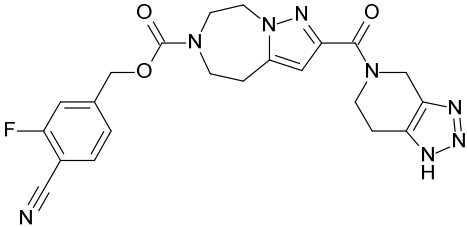
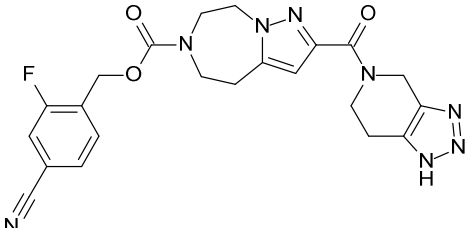
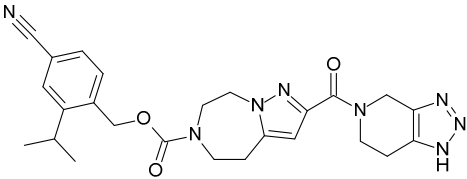
Paso 2: 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo

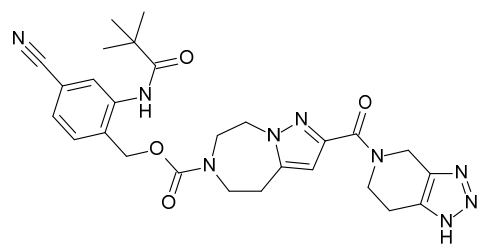
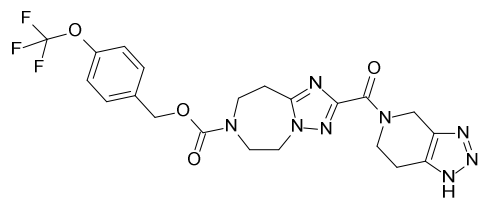
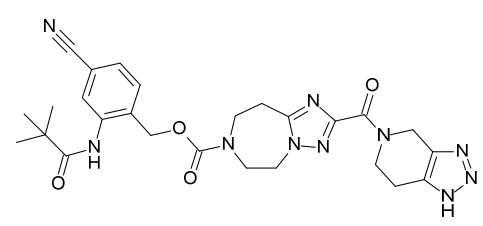


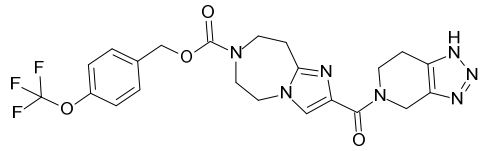
En atmósfera de argón se añade a temperatura ambiente la trietilamina (31,7 mg) a una solución del (3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil)metanol (CAS: 886498-99-3, 98,7 mg) en acetonitrilo (8,0 ml). Después se añade el carbonato de N,N'-disuccinimidilo (120 mg) y se agita la solución incolora a temperatura ambiente durante 3 horas, formándose el alcohol activado. Se añaden la (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)metanona (90 mg) y la trietilamina (95,1 mg) a la solución incolora y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se añade tolueno y se evapora el disolvente una vez más. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (53 mg, 32 %). EM (m/e): 524,6 [M+H]<sup>+</sup>.

Se sintetizan los compuestos de los siguientes ejemplos 4 – 13 a partir de un bloque de síntesis apropiado y del correspondiente alcohol bencílico sustituido de modo similar al ejemplo 2, paso 2.

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                              | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                              | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 4   | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-fluor-4-(trifluormetoxi)bencilo<br> | compuesto intermedio 9                    | (2-fluor-4-(trifluorometoxi)-fenil)-metanol, CAS: 1240257-07-1 | 524,5<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 5   | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)-fenil]metilo<br>              | compuesto intermedio 9                    | (4-trifluormetoxi-fenil)metanol CAS: 1736-74-9                 | 506,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 6   | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-cianobencilo<br>                   | compuesto intermedio 9                    | 4-(hidroximetil)-benzonitrilo CAS: 874-89-5                    | 447,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

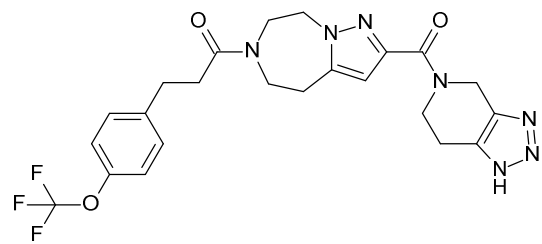
| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                        | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                  | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 7   | <p>2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciano-3-fluorbencilo</p>    | compuesto intermedio 9                    | 2-fluor-4-(hidroximetil)-benzonitrilo<br>CAS: 222978-02-1          | 465,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 8   | <p>2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciano-2-fluorbencilo</p>  | compuesto intermedio 9                    | 3-fluor-4-(hidroximetil)-benzonitrilo<br>CAS: 219873-06-0          | 465,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 9   | <p>2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de (4-ciano-2-propan-2-ilfenil)metilo</p>    | compuesto intermedio 9                    | 4-(hidroximetil)-3-isopropil-benzonitrilo (compuesto intermedio 4) | 489,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                                             | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                                  | EM, m/e                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 10  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepina-6-carboxilato de [4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]metilo<br>             | compuesto intermedio 9                    | N-[5-ciano-2-(hidroximetil)-fenil]-2,2-dimetilpropanamida (compuesto intermedio 5) | 546,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 11  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo<br>                     | compuesto intermedio 2                    | (4-trifluormetoxi-fenil)metanol<br>CAS: 1736-74-9                                  | 507,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 12  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de [4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]-metilo<br> | compuesto intermedio 2                    | N-[5-ciano-2-(hidroximetil)-fenil]-2,2-dimetilpropanamida (compuesto intermedio 5) | 547,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                              | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                 | EM, m/e                     |
|-----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------|-----------------------------|
| 13  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)-fenil]metilo<br> | compuesto intermedio 3                    | (4-trifluormetoxi-fenil)metanol<br>CAS: 1736-74-9 | 506,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

Ejemplo 14

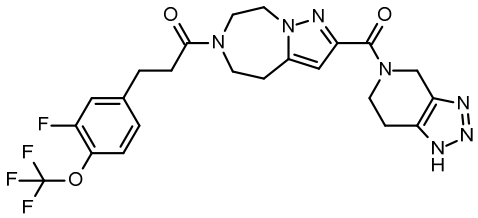
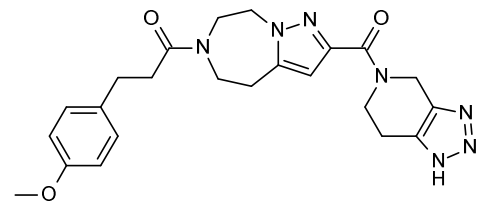
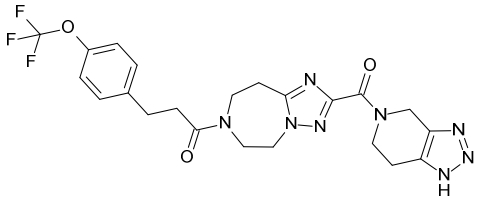
1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]propan-1-ona

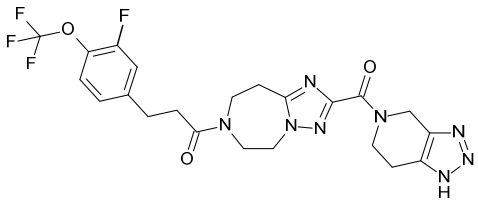
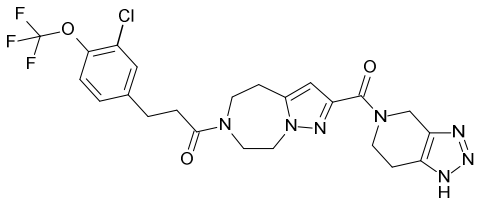
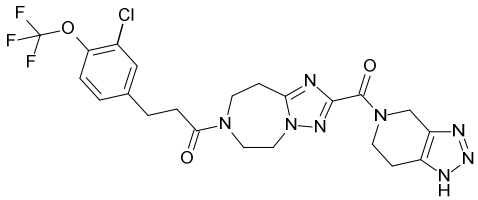


En atmósfera de argón se añade por goteo a temperatura ambiente durante un período de 5 minutos la 4-metilmorfolina (84,5 mg) a una suspensión de la (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)(5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-2-il)metanona (compuesto intermedio 9, 80 mg) y el ácido 3-(4-(trifluormetoxi)fenil)-propanoico (CAS: 886499-74-7; 71,7 mg,) en dimetilformamida (4,0 ml). Se enfría la mezcla a 0°C y se le añade el HATU (117 mg). Se calienta la mezcla a temperatura ambiente durante 17 h. Se vierte la mezcla reaccionante sobre agua-hielo y se extrae la fase acuosa dos veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, se filtran y se concentran. Se añade tolueno y se concentra la mezcla una vez más. Se purifica el material en bruto por cromatografía flash (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco (13 mg, 10 %). EM (m/e): 504,6 [M+H]<sup>+</sup>

Los compuestos de los siguientes ejemplos 15 – 25 se sintetizan de modo similar al ejemplo 10 a partir del compuesto intermedio 9 y el correspondiente ácido carboxílico sustituido.

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                    | bloque de síntesis     | ácido carboxílico                                                       | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 15  | 3-ciclopropil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-il)etoxi)benzonitrilo | compuesto intermedio 9 | ácido 2-(4-ciano-2-ciclopropil-fenoxi)-acético (compuesto intermedio 6) | 487,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 16  | 3-etil-4-(2-oxo-2-(2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6(5H)-il)etoxi)-benzonitrilo       | compuesto intermedio 9 | ácido 2-(4-ciano-2-etilfenoxi)-acético (compuesto intermedio 7)         | 475,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 17  | 3-tert-butil-4-[2-oxo-2-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo-[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]etoxi]-benzonitrilo            | compuesto intermedio 9 | ácido 2-(2-tert-butil-4-ciano-fenoxi)-acético (compuesto intermedio 8)  | 503,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

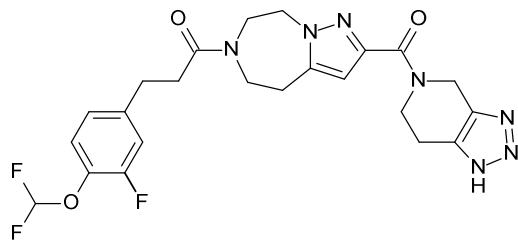
| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                       | bloque de síntesis      | ácido carboxílico                                                                                               | EM, m/e                     |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 18  | 3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona<br>    | compuesto intermedio 9  | ácido 3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico<br>CAS: 1261616-38-9<br>obtenido con arreglo a WO2014048865 | 522,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 19  | 3-(4-metoxifenil)-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona<br>                    | compuesto intermedio 9  | ácido 3-(4-metoxi-fenil)propanoico<br>CAS: 1929-29-9                                                            | 450,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 20  | 1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]-propan-1-ona<br> | compuesto intermedio 10 | ácido 3-(4-(tri-fluormetoxi)fenil)propanoico<br>CAS: 886499-74-7                                                | 505,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                                   | bloque de síntesis      | ácido carboxílico                                                                                                              | EM, m/e                  |
|-----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| 21  | <p>3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]propan-1-ona</p>    | compuesto intermedio 10 | <p>ácido 3-[3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico</p> <p>CAS: 1261616-38-9</p> <p>obtenido con arreglo a WO2014048865</p> | 523,3 [M+H] <sup>+</sup> |
| 22  | <p>3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona</p>          | compuesto intermedio 9  | <p>ácido 3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico</p> <p>CAS: 1261873-29-3</p> <p>compuesto intermedio 11</p>             | 538,3 [M+H] <sup>+</sup> |
| 23  | <p>3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]diazepin-7-il]propan-1-ona</p>  | compuesto intermedio 10 | <p>ácido 3-[3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]propanoico</p> <p>CAS: 1261873-29-3</p> <p>compuesto intermedio 11</p>             | 539,3 [M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                            | bloque de síntesis     | ácido carboxílico                                                                                            | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 24  | (6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepin-2-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona | compuesto intermedio 9 | compuesto intermedio 12                                                                                      | 547,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 25  | (E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]prop-2-en-1-ona                        | compuesto intermedio 9 | ácido (E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluor-fenil]prop-2-enoico<br>compuesto intermedio 13<br>(CAS: 1262013-95-5) | 502,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

Ejemplo 26

3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetra-hidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]propan-1-ona

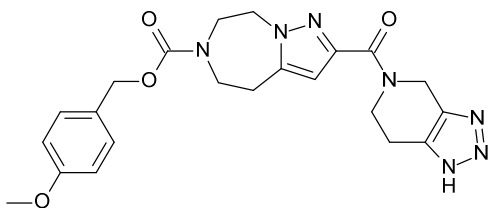


En un matraz de tres bocas de 25 ml se mezclan la (E)-3-[4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-1-[2-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidro-pirazolo[1,5-d][1,4]diazepin-6-il]prop-2-en-1-ona (ejemplo 25, 35 mg) con EtOH (5 ml), formándose una solución incolora. Se desgasifica la mezcla y en atmósfera de nitrógeno se le añade Pd/C (10% de Pd, 20 mg) y después se aplica una presión de hidrógeno. A continuación se mantiene la mezcla en agitación a temperatura

ambiente durante una noche. Se retira el hidrógeno y se filtra la mezcla reaccionante a través de Celite. Se concentra el líquido filtrado, formándose un material en bruto en forma de espuma blanca. Se purifica este residuo por cromatografía flash (10 g de gel de sílice, MeOH del 0% al 50% en DCM), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca (20 mg). EM: 504,2 [M+H]<sup>+</sup>.

Ejemplo 27

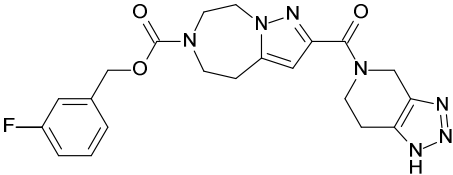
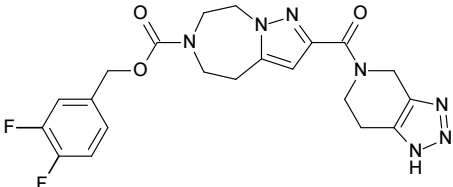
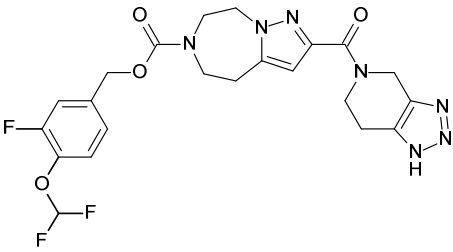
2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-metoxibencilo

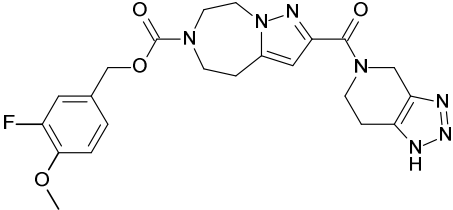
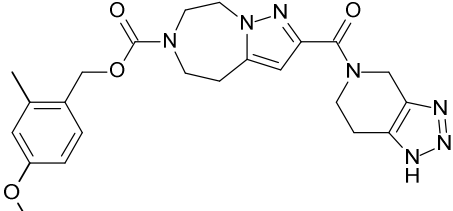
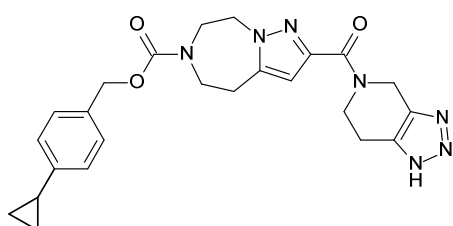


Se obtiene este compuesto de modo similar al ejemplo 3, paso 2, a partir de la 5,6,7,8-tetrahidro-4H-pirazolo[1,5-d]-[1,4]diazepin-2-il(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)metanona (compuesto intermedio 9) y el (4-metoxifenil)-metanol (CAS: 105-13-5). EM: 452,3 [M+H]<sup>+</sup>.

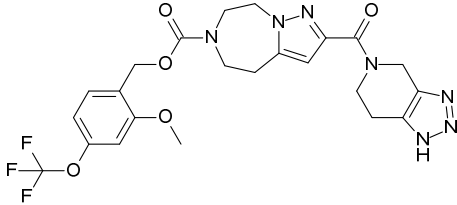
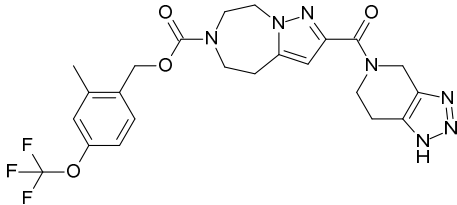
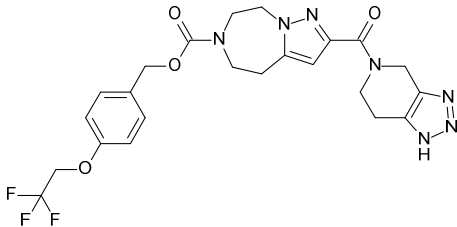
Los compuestos de los siguientes ejemplos 28 – 43 se sintetizan a partir de un bloque de síntesis apropiado y del correspondiente alcohol bencílico sustituido de modo similar al ejemplo 27.

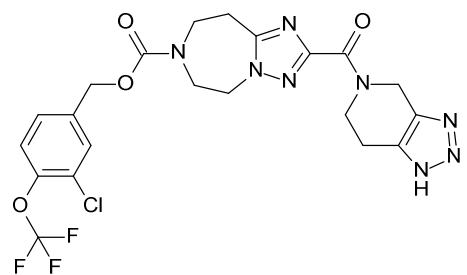
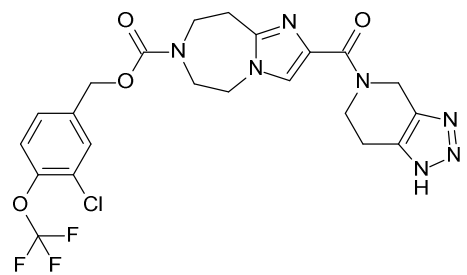
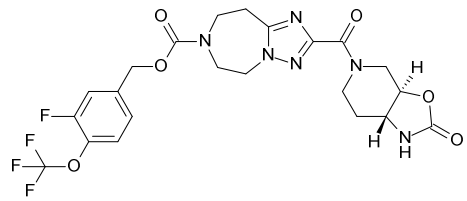
| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                     | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                       | EM, m/e                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------------------|
| 28  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-fluorbencilo | compuesto intermedio 9                    | (4-fluorfenil)-metanol<br>CAS: 459-56-3 | 440,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                              | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                                                     | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 29  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-fluorbencilo<br>                     | compuesto intermedio 9                    | (3-fluorfenil)-metanol<br>CAS: 456-47-3                                                               | 440,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 30  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-4,5,7,8-tetrahidropirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6-carboxilato de (3,4-difluorfenil)metilo<br>                      | compuesto intermedio 9                    | (3,4-difluorfenil)-metanol<br>CAS: 85118-05-4                                                         | 458,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 31  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-(difluormetoxi)-3-fluorbencilo<br> | compuesto intermedio 9                    | [4-(difluormetoxi)-3-fluorfenil]-metanol<br>CAS: 1242252-59-0<br>obtenido con arreglo a WO 2014048865 | 506,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                     | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                       | EM, m/e                     |
|-----|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 32  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-fluor-4-metoxibencilo<br>   | compuesto intermedio 9                    | [3-fluor-4-metoxi-fenil]metanol<br>CAS:<br>96047-32-4   | 470,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 33  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-metoxi-2-metilbencilo<br> | compuesto intermedio 9                    | [4-(metoxi)-2-metil-fenil]metanol<br>CAS:<br>52289-55-1 | 466,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 34  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-ciclopropilbencilo<br>    | compuesto intermedio 9                    | (4-ciclopropil-fenil)metanol<br>CAS:<br>454678-87-6     | 462,4<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                          | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                   | EM, m/e                     |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 35  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de [2-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo | compuesto intermedio 10                   | [2-fluor-4-(trifluorometoxi)-fenil]-metanol<br>CAS:<br>1240257-07-1 | 525,3<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 36  | 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de [3-fluor-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo | compuesto intermedio 10                   | [3-fluor-4-(trifluorometoxi)-fenil]-metanol<br>CAS:<br>886498-99-3  | 525,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 37  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 3-cloro-4-(trifluormetoxi)bencilo   | compuesto intermedio 9                    | [3-cloro-4-(trifluorometoxi)-fenil]-metanol<br>CAS:<br>56456-48-5   | 540,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                               | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                 | EM, m/e                     |
|-----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| 38  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-metoxi-4-(trifluormetoxi)bencilo<br>  | compuesto intermedio 9                    | [2-metoxi-4-(trifluormetoxi)-fenil]metanol<br>CAS:<br>886500-30-7 | 536,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 39  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 2-metil-4-(trifluormetoxi)bencilo<br> | compuesto intermedio 9                    | [2-metil-4-(trifluormetoxi)-fenil]-metanol<br>CAS:<br>261951-94-4 | 520,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |
| 40  | 2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-7,8-dihidro-4H-pirazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-6(5H)-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoretoxi)bencilo<br>    | compuesto intermedio 9                    | [4-(2,2,2-trifluoretoxi)fenil]metanol<br>CAS:<br>1020949-12-5     | 520,2<br>[M+H] <sup>+</sup> |

| ej. | nombre sistemático                                                                                                                                                                                                                                                    | bloque de síntesis / compuesto intermedio | alcohol bencílico                                                           | EM, m/e                            |
|-----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 41  | <p>2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-d][1,4]-diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluormetoxi)fenil]metilo</p>  | compuesto intermedio 10                   | <p>[3-cloro-4-(tri-fluormetoxi)-fenil]metanol<br/>CAS:<br/>56456-48-5</p>   | <p>541,3<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 42  | <p>2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridina-5-carbonil)-5,6,8,9-tetrahidroimidazo[1,2-d][1,4]diazepina-7-carboxilato de [3-cloro-4-(trifluor-metoxi)fenil]metilo</p>          | compuesto intermedio 14                   | <p>[3-cloro-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanol<br/>CAS:<br/>56456-48-5</p>  | <p>540,3<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |
| 43  | <p>2-((3aR,7aR)-2-oxooctahidro-oxazolo[5,4-c]piridina-5-carbonil)-8,9-dihidro-5H-[1,2,4]triazolo[1,5-d]-[1,4]diazepina-7(6H)-carboxilato de 3-fluor-4-(trifluormetoxi)bencilo</p>  | compuesto intermedio 15                   | <p>[3-fluor-4-(trifluor-metoxi)-fenil]-metanol<br/>CAS:<br/>886498-99-3</p> | <p>543,3<br/>[M+H]<sup>+</sup></p> |