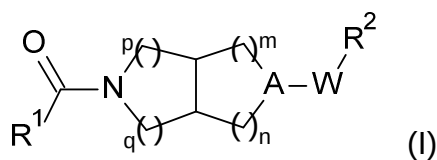


**COMPUESTOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE LA PRODUCCIÓN DE
ÁCIDO LISOFOSFATÍDICO (LPA) Y AUTOTAXINA (ATX)**

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):



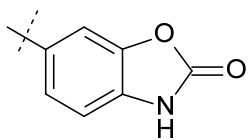
en la que:

R¹ es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por R³, R⁴ y R⁵;

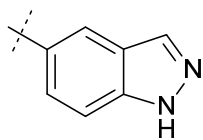
A es -N- o -CH-;

W es -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-;

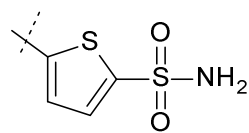
R² se elige entre los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU y AV:



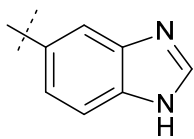
B



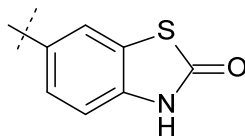
C



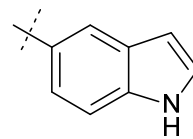
D



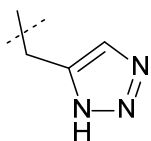
E



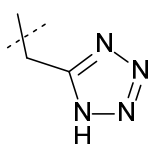
F



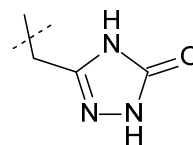
G



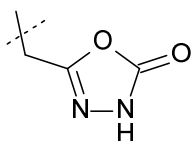
H



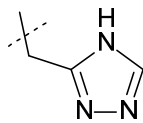
I



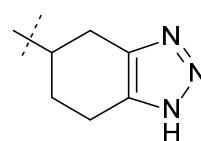
J



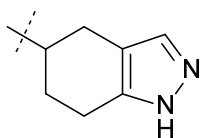
K



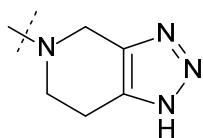
L



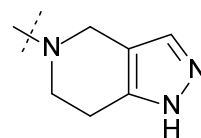
M



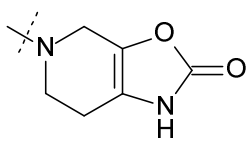
N



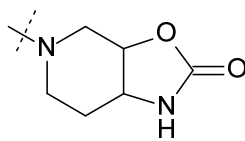
O



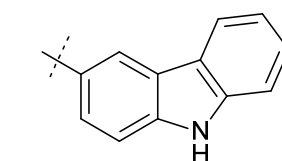
P



Q

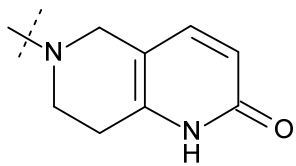


R



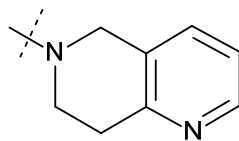
S

3



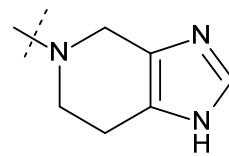
T

,



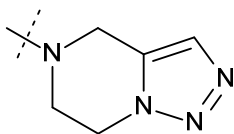
U

,



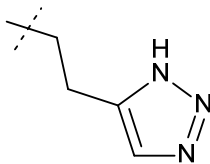
V

,



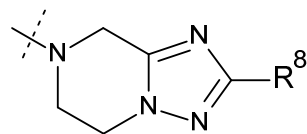
X

,



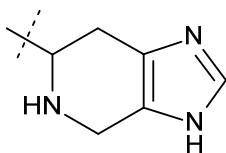
Z

,



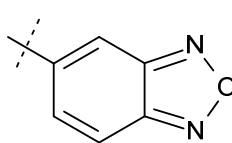
AA

,



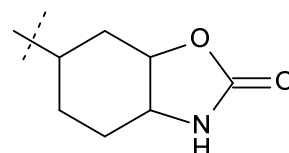
AB

,



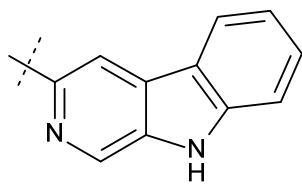
AC

,



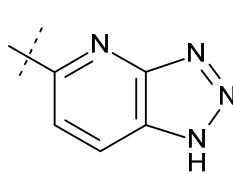
AD

,



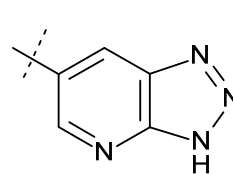
AE

,



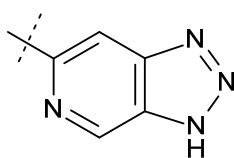
AF

,



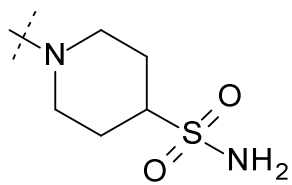
AG

,



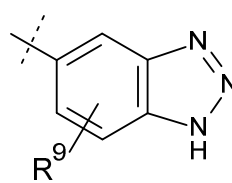
AH

,



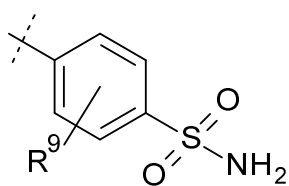
AI

,



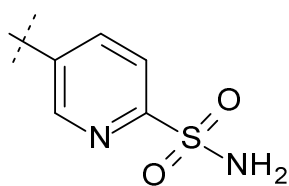
AJ

,



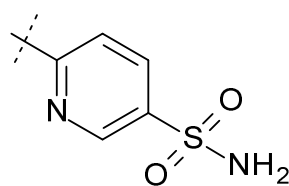
AK

,



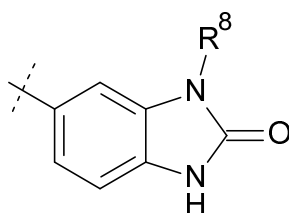
AL

,



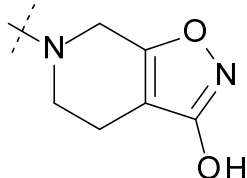
AM

,



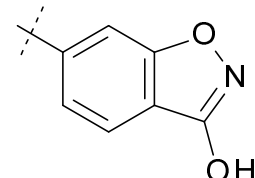
AN

,



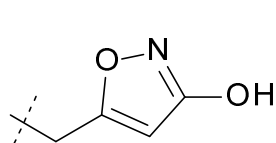
AO

,



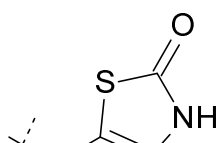
AP

,



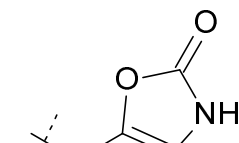
AQ

,



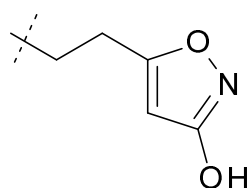
AR

,



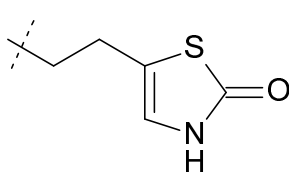
AS

,



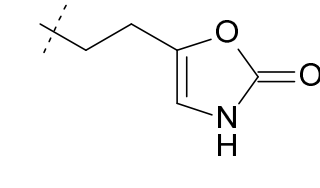
AT

,



AU

,



AV

;

R^3 es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o heterociclo-alquilalquilamino sustituido, dichos heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterociclo-alquilamino sustituido y heterocicloalquilalquilamino sustituido están sustituidos por R^{11} , R^{12} y R^{13} .

R^4 y R^5 se eligen con independencia entre H, amino, alquil-amino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno y ciano;

m, n, p y q se eligen con independencia entre 1 y 2;

R^6 y R^7 se eligen con independencia entre H y alquilo;

R^8 es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R^9 es H, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R^{10} es H o alquilo;

R^{11} , R^{12} y R^{13} se eligen con independencia entre H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo y ciano;

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 "alcoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi grupo incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi.

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.

El término “alquilamino” indica un grupo de la fórmula -NH-R' , en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilamino incluyen al metilamino, etilamino, n-propilamino, isopropilamino, n-butilamino, isobutilamino y tert-butilamino.

El término “amino” indica un grupo -NH_2 .

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

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

El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono en el anillo. En las formas de ejecución particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico, de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa un sistema de anillo formado por dos carbociclos saturados que tienen en común dos átomos de carbono. 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 particulares son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo ciclo-alquilo monocíclico más particular es el ciclopropilo.

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

El término “dialquilamino” indica un grupo de la fórmula $-N-R'R''$, en la que R' y R'' son grupos alquilo elegidos con independencia entre sí. Un grupo dialquilamino especial es el dimetilamino.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno 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 haloalquilo incluyen al fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluorometiletilo y pentafluoretilo. Un grupo haloalquilo especial es el trifluormetilo.

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

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente, que tiene de 4 a 9 átomos en el anillo, que incluyen 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico significa que está formado por dos anillos que tienen dos átomos 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-dihidro-oxazolilo, oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetra-hidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidro-tiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homo-piperazinilo u 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 o 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. Son ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo el tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo.

El término “heterocicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupo heterocicloalcoxi incluyen al tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi y oxetaniloxi. Un grupo heterocicloalcoxi especial es el tetrahidropiraniloxi.

El término “heterocicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilalcoxi incluyen al

tetrahidropiranilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, oxetanil-metoxi, tetrahidropiraniletoxi, tetrahidrofuraniletoxi y oxetaniletoxi. Un heterocicloalquilalcoxi especial es el tetrahidropiranilmetoxi.

El término “heterocicloalquilalquilamino” indica un grupo alquilamino en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilalquilamino incluyen al tetrahidropiranilmetilamino, tetrahidrofuranilmetilamino, oxetanilmetilamino, tetrahidropiraniletilamino, tetrahidro-furaniletilamino y oxetaniletilamino.

El término “heterocicloalquilamino” indica un grupo de la fórmula $-NH-R'$, en la que R' es un grupo heterociclo-alquilo. Los ejemplos de grupos heterocicloalquilamino incluyen al tetrahidropiranilamino, tetrahidrofuranilamino y oxetanilamino. Un grupo heterocicloalquilamino especial es el tetrahidropiranilamino.

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 metiltiometilo y los ésteres de pivaloiloimetilo. 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 hidroxilo. Los grupos protectores particulares son los grupos tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), 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 μM .

La abreviatura μl significa microlitro y equivale al símbolo μl .

La abreviatura μg significa microgramo y equivale al símbolo μg .

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.

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

R^1 es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

A es -N- o -CH-;

W es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-;

R² se elige entre los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, en los que R⁹ es H, AL o AM;

R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o heterociclo-alquilalquilamino sustituido, dichos heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterociclo-alquilamino sustituido y heterocicloalquilalquilamino sustituido están sustituidos por R¹¹, R¹² y R¹³;

R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno y ciano;

m, n, p y q se eligen con independencia entre 1 y 2;

R⁸ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R⁹ es H, alquilo, halógeno, haloalquilo o alcoxi;

R¹⁰ es H o alquilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ se eligen con independencia entre H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo y ciano;

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: R¹ es piridinilo sustituido por R³, R⁴ y R⁵.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterociclo-alquilalcoxi sustituido o heterocicloalquilamino sustituido, dichos heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido y heterocicloalquilamino sustituido están sustituidos por R¹¹, R¹² y R¹³.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R³ es tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, oxetaniloxi, tetrahidropiranilmetoxi o tetrahidropiranil-amino.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R³ es heterocicloalcoxi sustituido o heterociclo-alquilalcoxi sustituido, dichos heterocicloalcoxi sustituido y heterocicloalquilalcoxi sustituido están sustituidos por R¹¹, R¹² y R¹³.

Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R³ es tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, oxetaniloxi o tetrahidropiranilmetoxi.

Otra forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^3 es heterocicloalquilalcoxi sustituido por R^{11} , R^{12} y R^{13} .

Otra forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^3 es tetrahidropiranimetoxi.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^4 es dialquilamino, haloalquilo, cicloalquilo o halógeno.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención se refiere a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^4 es haloalquilo o cicloalquilo.

Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^4 es cicloalquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^5 es H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^{11} , R^{12} y R^{13} son H.

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: A es -N-.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: W es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: W es -C(O)-.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^2 se elige entre los sistemas de anillo B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ y AT.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^2 se elige entre los sistemas de anillo B, M, O, AJ, AK, AL, AM, AN y AO.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, AJ, AK, AL y AM.

Una forma más especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, AJ y AL.

Otra forma especial 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 AJ.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que: m y n son el número 1 y p y q son el número 2.

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

R¹ es piridinilo sustituido por R³, R⁴ y R⁵;

A es -N-;

W es -C(O)-;

R² es el sistema de anillo AJ;

R³ es heterocicloalquilalcoxi sustituido por R¹¹, R¹² y R¹³;

R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es H;

m y n son el número 1;

p y q son el número 2;

R⁹ es H;

R¹¹, R¹² y R¹³ son H;

o las sales farmacéuticamente aceptables.

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

5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida;
 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida;
 4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
 4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)-benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
 ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahidro-furan-3-iloxi)fenil)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(oxetan-3-iloxi)-5-(tri-fluormetil)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-2-fluorbencenosulfonamida;
 2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorbencenosulfonamida;
 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidro-pirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)piridin-4-il)metanona;
 4-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
 4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepina-2-carbonil)bencenosulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;
 1-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ona;
 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidro-pirrol[3,4-d]azepin-6(2H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)fenil)metanona;
 1-((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona;

((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

4-((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

4-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorbencenosulfonamida;

5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)oxazol-2(3H)-ona;

5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)tiazol-2(3H)-ona;

1-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-1-ona;

((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;

((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-amino)nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida;

6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-metoxi)piridin-4-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;
 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;
 ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidro-pirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(dimetilamino)-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 6-(((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 ((3aS,6aS)-5-(2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;
 ((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 4-((3aR,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
 ((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona;
 6-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)benzoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida;
 6-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 6-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepina-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

6-(((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexa-hidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetra-hidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona;

((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-metanona;

1-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piperidina-4-sulfonamida;

((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-metanona;

((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)-metanona;

(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxamida;

(3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)-N-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)octa-hidropirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxamida;

(3aS,8aR)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carboxilato de 1H-triazol-4-ilmetilo;

5-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-2-sulfonamida;

((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-cloro-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;

((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida;
 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida;
 4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
 4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
 ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahydro-furan-3-iloxi)fenil)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-furan-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(oxetan-3-iloxi)-5-(tri-fluormetil)piridin-3-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorbencenosulfonamida;
 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidro-pirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida;
 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona;
 ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidro-pirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)-metanona;
 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)-metanona;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos también especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:

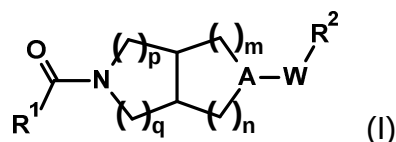
5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-oxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida;
 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)-nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

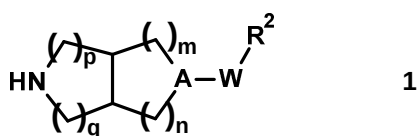
Los procesos de obtención de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita son un objeto de la invención.

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.

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



Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir del compuesto previo amina 1 y los reactivos apropiados, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.

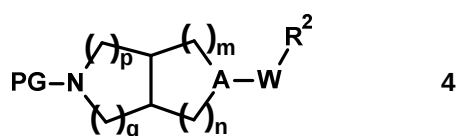


Por ejemplo se hace reaccionar la amina 1 con un ácido carboxílico idóneo de la fórmula $R^1\text{--COOH}$ (2), formándose un compuesto de la fórmula (I). La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexa-fluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahydro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetil-amino)piridina.

La amina 1 puede hacerse reaccionar también con agentes acilantes adecuados, por ejemplo cloruros de acilo de la fórmula $R^1\text{-COCl}$ (3) para obtener los compuestos de la fórmula (I). La reacción se realiza en un disolvente de tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo trietilamina o 4-metil-morfolina, a una temperatura entre 0°C y 80°C.

Los ácidos carboxílicos (2) y los haluros de acilo (3) son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo aquí descrito o descrito en la bibliografía técnica.

Las aminas de la fórmula general 1 se sintetizan a partir de compuestos previos debidamente protegidos 4.

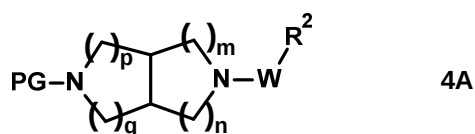


Los grupos protectores (PG) idóneos son el tert-butoxi-carbonilo o el benciloxycarbonilo. La desprotección de los compuestos intermedios 4 puede realizarse aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos en química orgánica.

Por ejemplo, en el caso de que el PG sea el benciloxi-carbonilo, la desprotección se lleva a cabo por hidrogenación con presiones comprendidas entre 1 bar y 100 bares, en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo el paladio sobre carbón activo, a una temperatura entre 20°C y 150°C, en disolventes de tipo metanol o etanol.

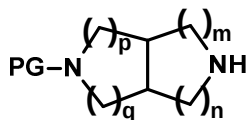
Como alternativa, en el caso de que PG sea tert-butoxi-carbonilo, la desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un ácido adecuado, p. ej. de ácido clorhídrico o ácido trifluoracético, en un disolvente de tipo agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y 30°C.

Los compuestos intermedios 4, en los que A es N, se representan mediante la estructura general 4A.



PG es un grupo protector idóneo, p. ej. el tert-butoxi-carbonilo o el benciloxycarbonilo.

Los compuestos intermedios 4A pueden producirse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula general 5 por reacción con reactivos apropiados, aplicando método ya conocidos de química orgánica.



5

Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto 5 con agentes alquilantes de la fórmula general $X-CR^6R^7-R^2$ (6), en la que X es un grupo saliente del tipo Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , formándose el compuesto 4A, en el que W es $-CR^6R^7-$. Esta reacción se efectúa en un disolvente del tipo tetrahidro-furano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p. ej. la trietilamina o el carbonato potásico, a una temperatura entre $0^\circ C$ y $100^\circ C$.

Como alternativa, en el caso de los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-CR^6R^7-$, R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^7 es H, se hace reaccionar la amina 5 con aldehídos o cetonas de la fórmula general $R^6-C(O)-R^2$ (7) en una reacción de aminación reductora, formándose el compuesto 4A. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor idóneo, p. ej. el borhidruro sódico o el triacetoxi-borhidruro sódico, en un disolvente del tipo metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre $0^\circ C$ y $50^\circ C$.

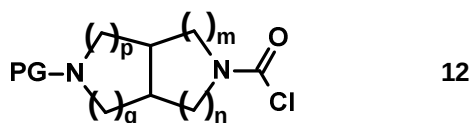
Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con un ácido carboxílico idóneo de la fórmula R^2-COOH (8), formándose los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-C(O)-$. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexa-fluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre $-40^\circ C$ y $80^\circ C$, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetil-amino)piridina.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con un cloruro de sulfonilo apropiado de la fórmula R^2-SO_2Cl (9), generándose los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-S(O_2)-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p. ej. trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, a una temperatura entre $0^\circ C$ y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con una N-(clorocarbonil)amina idónea de la fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A) formándose los

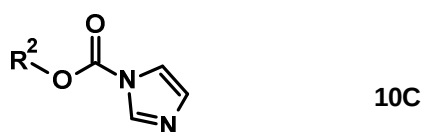
compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$, o con un isocianato de la fórmula R^2-NCO (11), generándose los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$ y R^{10} es H.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con fosgeno o con un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. la piridina, la trietilamina) en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para formar la correspondiente N-(cloro-carbonil)amina de la fórmula 12, que después se hace reaccionar con la amina de la fórmula $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{R}^2$ (13), en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo dicloro-metano, tetrahidrofurano, o N,N-dimetilformamida, para genera los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$.



Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con fosgeno o con un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina), en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para formar la correspondiente N-(cloro-carbonil)amina de la fórmula 12, que después se hace reaccionar con las aminas de la fórmula H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-Al o H-AO, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, sintetizándose los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, Al o AO.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 5 con un cloroformiato idóneo de la fórmula $\text{R}^2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ (10B) o con un éster imidazol-1-carboxilato (10C), formándose los compuestos de la fórmula 4A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{O}-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo, p. ej. acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 100°C.



Los cloroformiatos 10B son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes de la fórmula R^2-OH , por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. difosgeno, tri-fosgeno) del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Los ésteres imidazol-1-carboxilato 10C pueden sintetizarse a partir de los alcoholes correspondientes de la fórmula R^2-OH , por reacción con el 1,1'-carbonildiimidazol del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

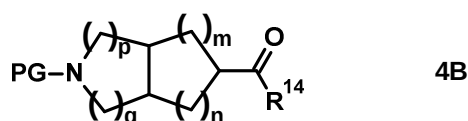
Las N-(clorocarbonil)aminas 12 se sintetizan a partir de las aminas correspondientes 13 por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) del modo descrito en la bibliografía técnica.

Los isocianatos 11 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de las aminas correspondientes de la fórmula R^2-NH_2 , por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) del modo descrito en la bibliografía técnica.

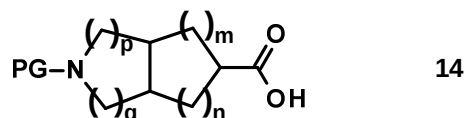
Las N-(clorocarbonil)aminas 10A son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de las aminas correspondientes de la fórmula $HN(R^{10})R^2$ (13), por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Las aminas 5, agentes alquilantes 6, los aldehídos/ cetonas 7, los ácidos carboxílicos 8, los cloruros de sulfonilo 9, los isocianatos 11 y las aminas 13 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Los carbamatos 4, en los que A es CH y W es $-C(O)-N(R^{10})$, se representan mediante la fórmula general 4B, en la que R^{14} es $N(R^{10})R^2$. Los carbamatos 4, en los que A es CH, W es $-C(O)-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO se representan también mediante la fórmula general 4B, en la que R^{14} es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO.



La amida 4B se produce a partir del ácido carboxílico 14 mediante una reacción de condensación con una amina de la fórmula $HN(R^{10})R^2$ (13), H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI o H-AO.

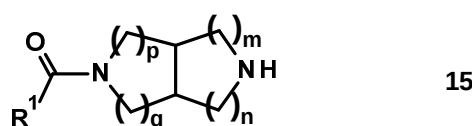


La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-

tetrametiluronio o el hexa-fluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetil-amino)piridina.

Los ácidos carboxílicos 14 son productos comerciales o compuestos que pueden producirse del modo descrito en la bibliografía técnica.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N, pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula general 15 por reacción con reactivos apropiados, aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo, se hace reaccionar una amina de la fórmula 15 con agentes alquilantes de la fórmula general $\text{X}-\text{CR}^6\text{R}^7-\text{R}^2$ (6), en la que X es un grupo saliente del tipo Cl, Br, I o OSO_2CH_3 , formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N y W es $-\text{CR}^6\text{R}^7-$. Esta reacción se efectúa en un disolvente del tipo tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p. ej. trietilamina o carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y 100°C .

Como alternativa, se hace reaccionar una amina de la fórmula 15 con aldehídos o cetonas de la fórmula general $\text{R}^6-\text{C}(\text{O})-\text{R}^2$ (16) en una reacción de aminación reductora, generándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N, W es $-\text{CR}^6\text{R}^7-$, R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^7 es H. Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor idóneo, p. ej. borhidruro sódico o triacetoxibor-hidruro sódico, en un disolvente del tipo metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre 0°C y 50°C .

Como alternativa, se hace reaccionar la amina 15 con un ácido carboxílico idóneo de la fórmula R^2-COOH (8), generándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N y W es $-\text{C}(\text{O})-$. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildi-imidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o

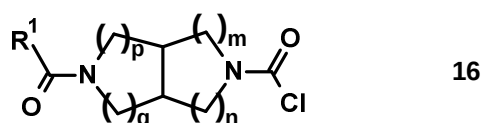
ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetil-amino)piridina.

Como alternativa, se hace reaccionar la amina 15 con un cloruro de sulfonilo idóneo de la fórmula R^2-SO_2Cl (9), generándose los compuestos (I), en los que A es N y W es $-S(O_2)-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p. ej. trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 15 con una N-(clorocarbonil)amina idónea de la fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (10A) formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$, o con un isocianato de la fórmula R^2-NCO (11), generándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$ y R^{10} es H. La reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo, p. ej. acetonitrilo o N,N-dimetil-formamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

Como alternativa, se hace reaccionar la amina 15 con un cloroformiato idóneo de la fórmula $R^2-O-C(O)-Cl$ (10B) o con un éster imidazol-1-carboxilato (10C), lo cual conduce a los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-O-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo, p. ej. acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. diisopropiletilamina o trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

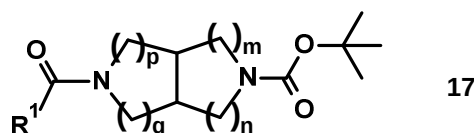
Como alternativa, se hace reaccionar la amina 15 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina), en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para proporcionar la correspondiente N-(clorocarbonil)amina de la fórmula 16, que después se hace reaccionar con una amina de la fórmula $HN(R^{10})R^2$ (13), en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$.



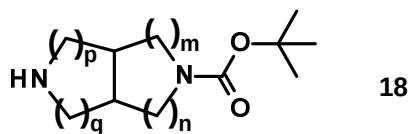
Como alternativa, se hace reaccionar la amina 15 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina), en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para

formar la correspondiente N-(clorocarbonil)amina de la fórmula 16, que después se hace reaccionar con aminas de la fórmula H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-Al o H-AO, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo dicloro-metano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, generándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es C(O)- y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, Al o AO.

Las aminas 15 pueden sintetizarse a partir de sus derivados carbamato de tert-butilo de la fórmula 17 por desprotección del carbamato. La desprotección puede tener lugar en presencia de un ácido idóneo, p. ej. el ácido clorhídrico o el ácido trifluoracético, en un disolvente del tipo agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y 30°C.



Los carbamatos de tert-butilo 17 pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula 18 y los reactivos apropiados, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.

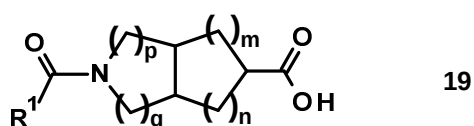


Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 18 con un ácido carboxílico idóneo de la fórmula $\text{R}^1\text{-COOH}$ (2), formándose los compuestos de la fórmula 17. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-diciclohexil-carbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluor-fosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetil-amino)piridina.

La amina 18 puede hacerse reaccionar también con reactivos acilantes idóneos, por ejemplo los cloruros de acilo de la fórmula $\text{R}^1\text{-COCl}$ (3), formándose los compuestos de la fórmula 17. Esta reacción tiene lugar en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la 4-metilmorfolina, a una temperatura entre 0°C y 80°C.

Las aminas de la fórmula 18 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es CH y W es $-C(O)-NR^{10}-$ pueden obtenerse a partir de compuestos previos ácido carboxílico de la fórmula general 19 por reacción con reactivos amina apropiados de la fórmula general $HN(R^{10})R^2$. De igual manera se pueden producir los compuestos de la fórmula (1), en la que A es CH, W es C(O) y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO, a partir de compuestos previos ácido carboxílico de la fórmula general 19 por reacción con reactivos amina apropiados de la fórmula general H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI o H-AO, aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.

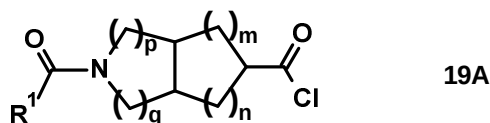


Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildi-imidazol, la N,N'-díciclohexil-carbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahydro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

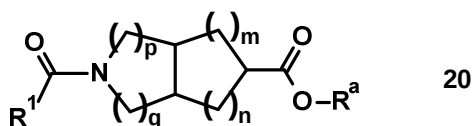
Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es CH y W es $-C(O)-O-$, pueden sintetizarse a partir de compuestos previos ácido carboxílico de la fórmula general 19 por reacción con alcoholes apropiados de la fórmula general R^2-OH , aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.

Por ejemplo, esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildi-imidazol, la N,N'-díciclohexil-carbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbo-diimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahydro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

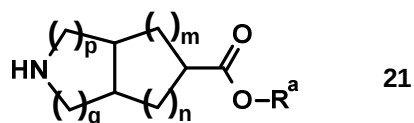
Como alternativa se puede llevar a cabo la reacción en dos pasos, en los que en primer lugar se convierte el ácido carboxílico 19 en el cloruro de ácido 19A, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica, p. ej. cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. A continuación se hace reaccionar el cloruro de ácido 19A con un alcohol R^2-OH en un disolvente adecuado, p. ej. el diclorometano o el acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador, p. ej. la piridina o la 4-(dimetilamino)piridina, a una temperatura entre $-40^{\circ}C$ y $+100^{\circ}C$.



Los ácidos carboxílicos 19 pueden producirse a partir de los correspondientes compuestos previos éster 20, en los que R^a es alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos en química orgánica. Por ejemplo, la reacción se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej. hidróxido potásico, hidróxido sódico o hidróxido de litio, en disolventes del tipo agua, metanol, etanol, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a una temperatura entre $20^{\circ}C$ y $100^{\circ}C$.



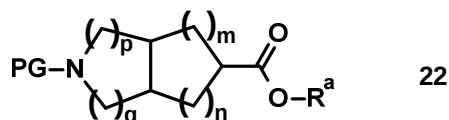
Los compuestos de la fórmula 20 pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula 21 y reactivos apropiados, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.



Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 21 con un ácido carboxílico idóneo de la fórmula R^1-COOH (2), lo cual conduce a los compuestos de la fórmula 20. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-d ciclohexilcarbo-diimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre $-40^{\circ}C$ y $80^{\circ}C$, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

La amina 21 puede hacerse reaccionar también con reactivos acilantes idóneos, por ejemplo los cloruros de acilo de la fórmula $R^1\text{--COCl}$ (3), para generar los compuestos de la fórmula 20. Esta reacción se efectúa en un disolvente del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, o N,N-dimetil-formamida, en presencia de una base, por ejemplo la trietil-amina o 4-metilmorfolina, a una temperatura entre 0°C y 80°C.

Se sintetizan las aminas de la fórmula general 21 a partir de los compuestos previos 22 debidamente protegidos.



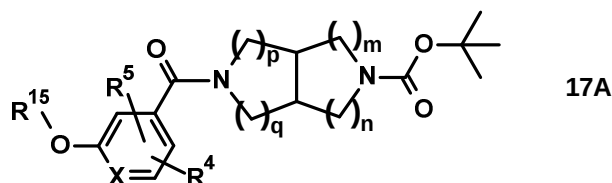
Los grupos protectores (PG) idóneos son el tert-butoxicarbonilo o el benciloxicarbonilo. La desprotección de los compuestos intermedios 22 puede realizarse aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.

Por ejemplo, en el caso en el que PG sea el benciloxi-carbonilo, la desprotección puede ejecutarse por hidrogenación con una presión comprendida entre 1 bar y 100 bares, en presencia de un catalizador apropiado, por ejemplo paladio sobre carbón activo, a una temperatura entre 20°C y 150°C, en disolventes de tipo metanol o etanol.

Como alternativa, en el caso en el que PG sea el tert-butoxicarbonilo, la desprotección puede ejecutarse en presencia de un ácido adecuado, p. ej. el ácido clorhídrico o el ácido trifluoracético, en un disolvente del tipo agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y 30°C.

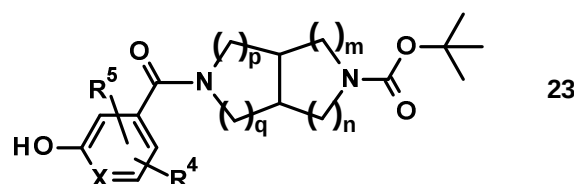
Los ésteres 22, en los que R^a es metilo o etilo, se obtienen a partir de ácidos carboxílicos 14, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica. Por ejemplo, el compuesto 14 se alquila con yoduro de metilo o bromuro de etilo, en presencia de una base, p. ej. carbonato potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, entre -20°C y +30°C, formándose el éster de metilo o de etilo 22, respectivamente.

Los carbamatos de tert-butilo 17, en los que R^1 es $R^3\text{--C}(3)\text{-fenilo}$ sustituido o $R^3\text{--C}(2)\text{-piridin-4-ilo}$ sustituido y R^3 es O--R^{15} se representan mediante la estructura general 17A.



R^{15} es heterocicloalquilo o heterociclilo, X es CH o N, R^4 , R^5 , m, n, p, q tienen los significados definidos previamente.

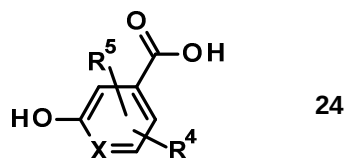
Los compuestos de la fórmula 17A pueden obtenerse también a partir del fenol o piridinol 23, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo, el compuesto 23 se alquila con un agente alquilante apropiado de la fórmula $R^{15}-X$, en la que X es un grupo saliente, p. ej. Br o I, formándose los compuestos 17A. Esta reacción se efectúa en presencia de una base, p. ej. carbonato potásico, en un disolvente del tipo acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

Los agentes alquilantes $R^{15}-X$ son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

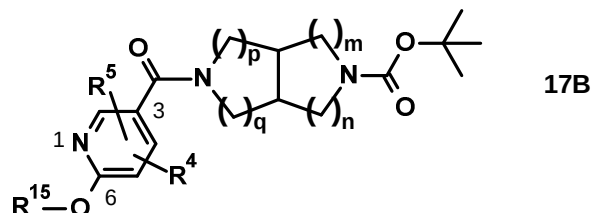
El compuesto de la fórmula 23 puede obtenerse a partir de la amina 18 y el ácido carboxílico 24, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 18 con un ácido carboxílico 24, formándose los compuestos de la fórmula 23. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-d ciclohexilcarbo-diimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexa-fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

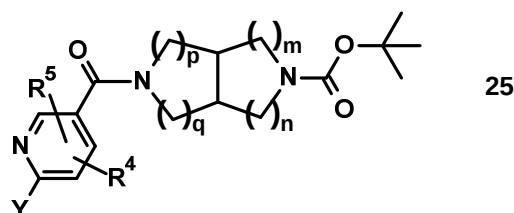
Los ácidos carboxílicos 24 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Los carbamatos de tert-butilo 17, en los que R^1 es R^3 -C(6)-piridin-3-ilo sustituido y R^3 es $O-R^{15}$, se representan mediante la estructura general 17B.



R^{15} es heterocicloalquilo o heterociclilo, R^4 , R^5 , m , n , p , q tienen los significados definidos previamente.

Los compuestos de la fórmula 17B pueden sintetizarse también a partir de una halopiridina 25, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.

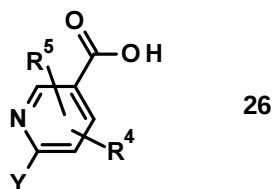


Y es a halógeno, p. ej. F, Cl, Br o I, R^4 , R^5 , m , n , p , q tienen los significados definidos previamente.

Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto 25 con un alcohol apropiado de la fórmula $R^{15}-OH$, generándose los compuestos 17B. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de una base, p. ej. hidróxido potásico o carbonato potásico, en un disolvente del tipo o N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre $-70^{\circ}C$ y $+150^{\circ}C$.

Los alcoholes $R^{15}-OH$ son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

El compuesto de la fórmula 25 puede producirse a partir de la amina 18 y el ácido carboxílico 26, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.

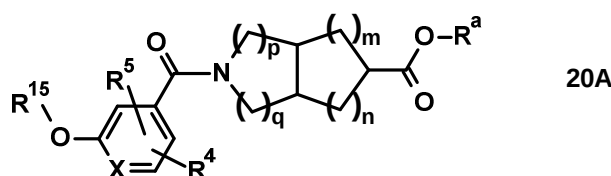


Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 18 con un ácido carboxílico 26 formándose los compuestos de la fórmula 25. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbo-diimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetil-aminopropil)-3-

etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexa-fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

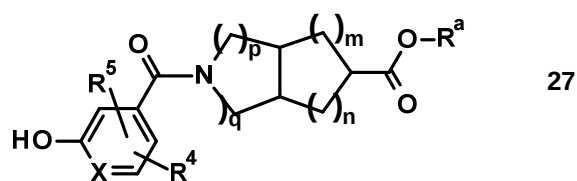
Los ácidos carboxílicos 26 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse del modo descrito aquí o en la bibliografía técnica.

Los ésteres 20, en los que R¹ es R³-C(3)-fenilo sustituido o R³-C(2)-piridin-4-ilo sustituido y R³ es O-R¹⁵, se representan mediante la estructura general 20A.



R¹⁵ es heterocicloalquilo o heterociclilo, X es CH o N, R^a es alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, R⁴, R⁵, m, n, p, q tienen los significados definidos previamente.

Los compuestos de la fórmula 20A pueden sintetizarse también a partir del fenol o piridinol 27, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.

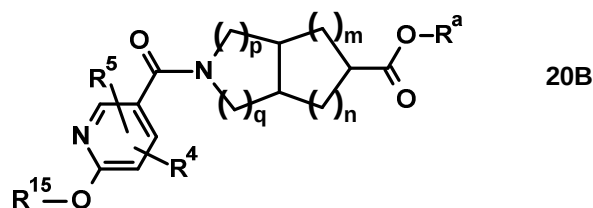


Por ejemplo, se alquila el compuesto 27 con un agente alquilante apropiado de la fórmula R¹⁵-X, en la que X es un grupo saliente, p. ej. Br o I, formándose los compuestos 20A. La reacción se realiza en presencia de una base, p. ej. carbonato potásico, en un disolvente del tipo acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a una temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.

El compuesto de la fórmula 27 puede obtenerse a partir de la amina 18, aplicando métodos y empleando reactivos bien conocidos en química orgánica. Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 18 con un ácido carboxílico 24, formándose los compuestos de la fórmula 27. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el

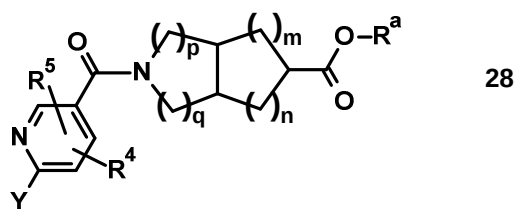
hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Los ésteres 20, en los que R^1 es piridin-3-ilo sustituido por $\text{R}^3\text{-C}(6)$ y R^3 es O-R^{15} , se representan mediante la estructura general 20B.



R^{15} es heterocicloalquilo o heterociclilo, R^a es alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, R^4 , R^5 , m, n, p, q tienen los significados definidos previamente.

Los compuestos de la fórmula 20B pueden obtenerse también a partir de la halopiridina 28, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.



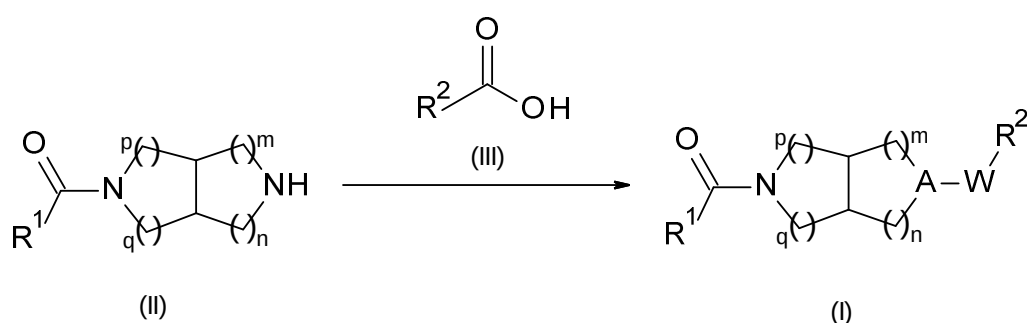
Y es a halógeno, p. ej. F, Cl, Br, o I, R^a es alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, R^4 , R^5 , m, n, p, q tienen los significados definidos previamente.

Por ejemplo, se hace reaccionar el compuesto 28 con un alcohol apropiado de la fórmula $\text{R}^{15}\text{-OH}$, formándose los compuestos 20B. La reacción se realiza en presencia de una base, p. ej. hidróxido potásico o carbonato potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida o sulfóxido de dimetilo, a una temperatura entre -70°C y $+150^{\circ}\text{C}$.

El compuesto de la fórmula 28 puede producirse a partir de la amina 18, aplicando métodos y empleando reactivos bien conocidos en química orgánica. Por ejemplo, se hace reaccionar la amina 18 con un ácido carboxílico 26, lo cual conduce a los compuestos de la fórmula 28. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos del tipo

diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

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 R¹, R², m, n, p y q tienen los significados definidos anteriormente, A es -N- y W es -C(O)-.

En particular, en presencia de un agente de condensación del tipo 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-diciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzo-triazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en especial el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, en disolventes apróticos del tipo diclorometano, tetrahidro-furano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietil-amina, diisopropiletilamina, 4-metil-morfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, en especial en presencia de la 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo, en especial entre -10°C y temperatura ambiente.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, para el uso como 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, más en particular el glaucoma y la fibrosis pulmonar idiopática.

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 mucilaginoso 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 NiSO₄ hasta una concentración final de 1 mM. Seguidamente se aplica el líquido sobrenadante extraído a una columna HisTrap (GE

Healthcare) equilibrada previamente con Na_2HPO_4 50 mM de pH 7,0, NaCl 0,5 M, 10% de glicerina, 0,3% de CHAPS, 0,02% de NaN_3 . 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_3 . 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_2 1 mM, MgCl_2 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_3), 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 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 IC₅₀.

Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)	Ejemplo	IC50 (µM)
1	0,029	1.23	0,013	2.22	0,01
1.01	0,017	2	0,091	2.23	0,005
1.02	0,022	2.01	0,003	2.24	0,011
1.03	0,009	2.02	0,017	2.25	0,017
1.04	0,008	2.03	0,01	2.26	0,014
1.05	0,006	2.04	0,04	2.27	0,019
1.06	0,007	2.05	0,0105	2.28	0,007
1.07	0,007	2.06	0,0045	2.29	0,007
1.08	0,02	2.07	0,01	2.3	0,005
1.09	0,005	2.08	0,0685	3	0,025
1.10	0,008	2.09	0,02	3.01	0,012
1.11	0,015	2.1	0,003	3.02	0,025
1.12	0,009	2.11	0,009	4	0,019
1.13	0,003	2.12	0,011	4.01	0,039
1.14	0,009	2.13	0,01	5	0,016
1.15	0,032	2.14	0,006	5.01	0,016
1.16	0,006	2.15	0,012	5.02	0,007
1.17	0,019	2.16	0,017	5.03	0,01
1.18	0,004	2.17	0,009	5.04	0,007
1.19	0,007	2.18	0,01	5.05	0,006
1.2	0,014	2.19	0,01	6	0,005
1.21	0,005	2.20	0,04	7	0,006
1.22	0,014	2.21	0,006		

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,00001 µM y 1000 µM, los compuestos especiales tienen valores de IC₅₀ comprendidos entre 0,0005 µM y 500 µM, otros compuestos particulares tienen valores de IC₅₀

comprendidos entre 0,0005 μM y 50 μM , los compuestos más especiales tienen valores de IC_{50} 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, las aceites naturales e hidrogenados, las ceras, grasas, los polioles semisólidos y líquidos, etc.

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.

Ejemplos

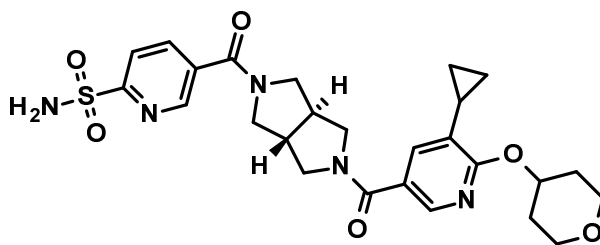
Todos los compuestos de los ejemplos y compuestos intermedios se obtienen en atmósfera de nitrógeno, si no se indica otra cosa.

Abreviaturas:

aq. = acuoso; CAS-RN = número de registro del Chemical Abstracts Service; HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia; EM = espectro de masas; sat. = saturado.

Ejemplo 1

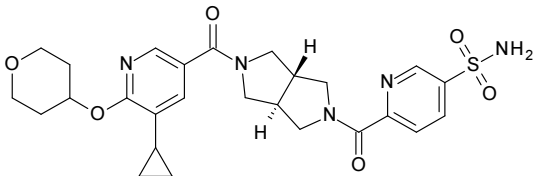
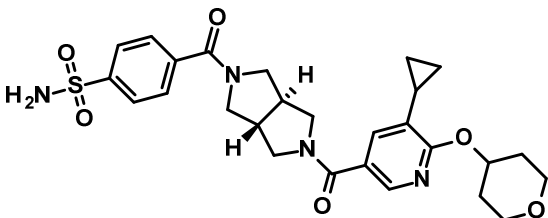
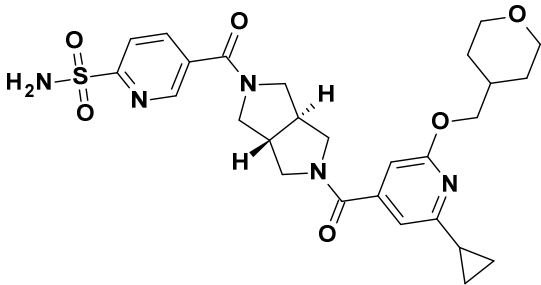
5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida

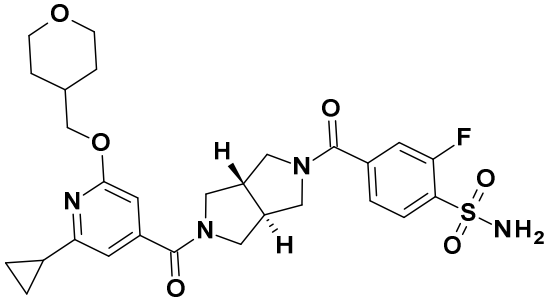
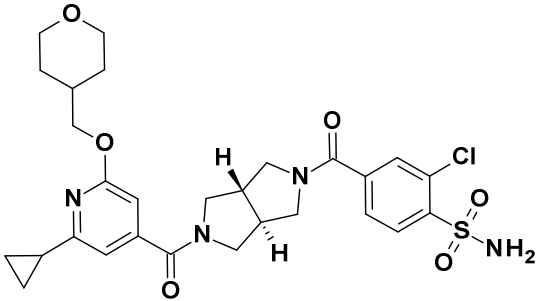
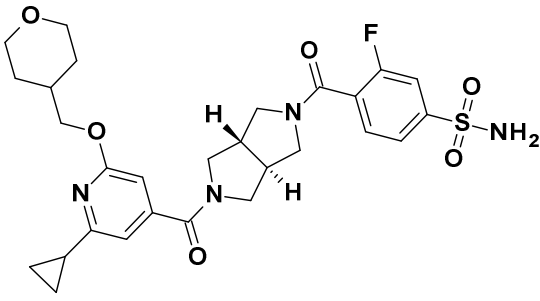


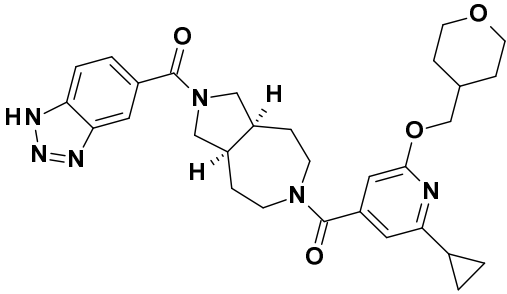
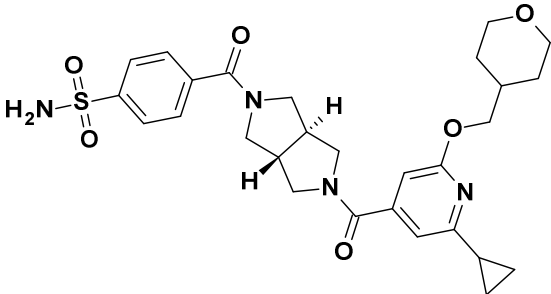
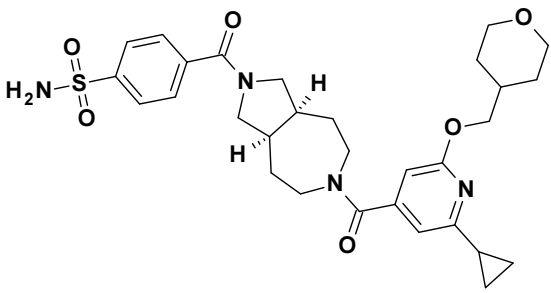
A una solución del clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexa-hidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1; 40 mg, 95,5 μ moles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añaden a temperatura ambiente la 4-metilmorfolina (48,3 mg, 477 μ moles), el ácido 6-sulfamoilnicotínico (20,3 mg, 95,5 μ moles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,9 mg, 105 μ moles), pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con

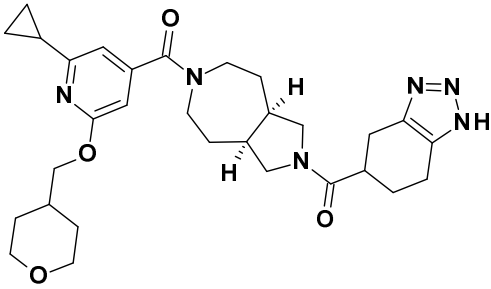
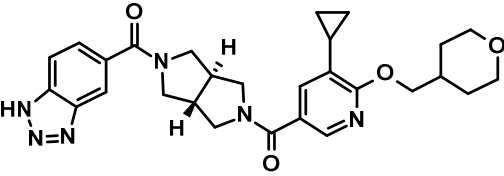
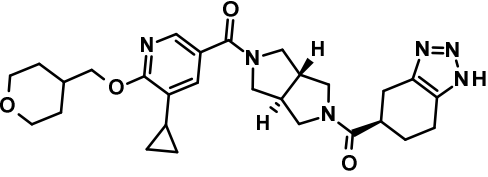
sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (47 mg, 91%). Sólido blanco, EM: 542,2 (M+H)⁺.

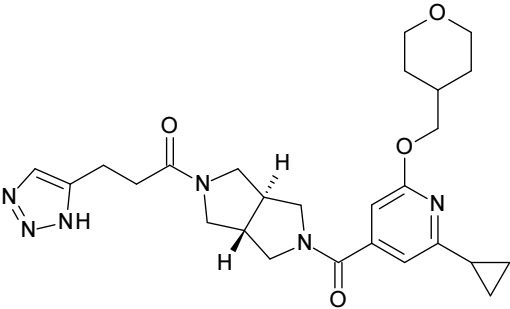
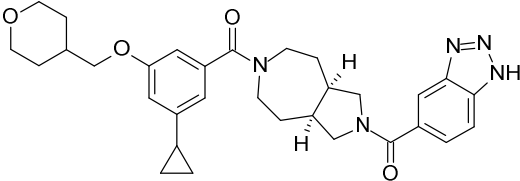
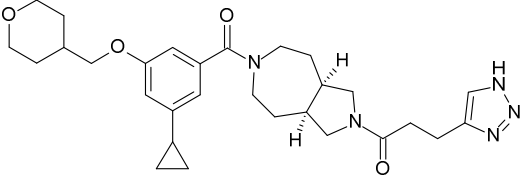
Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen con arreglo al ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona por una amina apropiada y el ácido 6-sulfamoilnicotínico por otro ácido carboxílico apropiado.

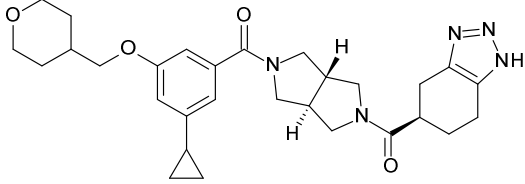
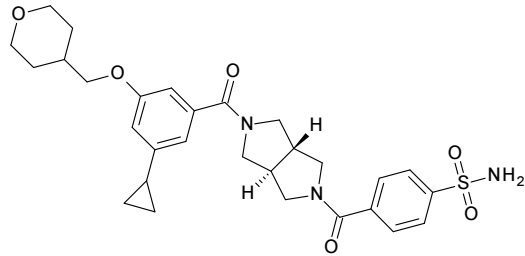
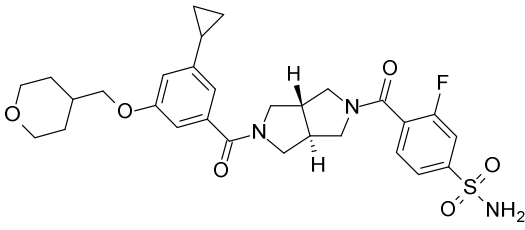
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.01	6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida 	clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)-((3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1) / ácido 5-sulfamoilpicolínico	542,2 (M+H) ⁺
1.02	4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benceno-sulfonamida 	clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	541,2 (M+H) ⁺
1.03	5-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 6-sulfamoil-nicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	556,2 (M+H) ⁺

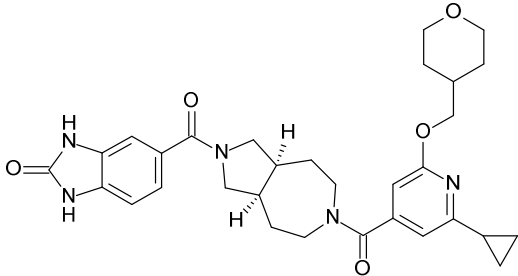
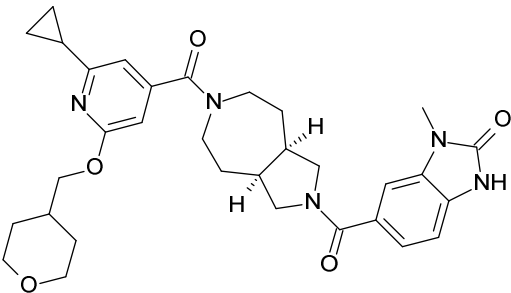
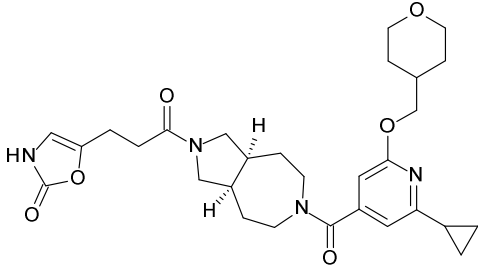
1.04	4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-2- fluorbencenosulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4- il)((3aS,6aS)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 3- fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	573,2 (M+H) ⁺
1.05	2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6- ((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)iso- nicotinoil)octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2- carbonil)bencenosulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4- il)((3aS,6aS)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 3- cloro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 34263-53-1)	589,1 (M+H) ⁺
1.06	4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3- fluorbencenosulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4- il)((3aS,6aS)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 2- fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	573,3 (M+H) ⁺

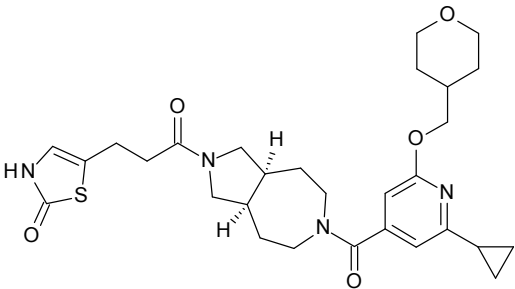
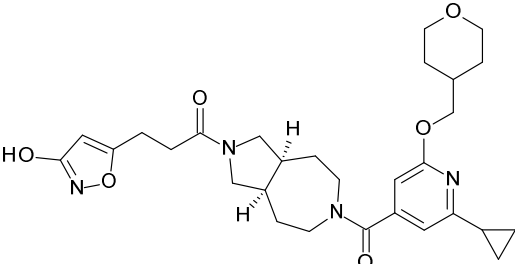
1.07	((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona 	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	545,3 (M+H)⁺
1.08	4-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)	555,3 (M+H)⁺
1.09	4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil)bencenosulfonamida 	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)	583,4 (M+H)⁺

1.10	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona 	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	549,4 (M+H) ⁺
1.11	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona 	clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 14) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	517,4 (M+H) ⁺
1.12	((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 14) / ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 4)	521,4 (M+H) ⁺

1.13	1-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)iso- nicotinoil)hexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1- ona 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4- il)((3aS,6aS)-hexahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.1) / ácido 3- (1H-1,2,3-triazol-5-il)- propanoico (CAS-RN 1225439-19-9)	495,4 (M+H)⁺
1.14	((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin- 6(2H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)fenil)metanona 	[(3aS,8aR)- 2,3,3a,4,5,7,8,8a-octa- hidro-1H-pirrolo[3,4-d]- azepin-6-il]-[3-ciclopropil- 5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]- metanona (compuesto intermedio 16) / ácido 1H-benzo[d]- [1,2,3]triazol-5- carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	544,3 (M+H)⁺
1.15	1-((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)- octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3- (1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona 	[(3aS,8aR)- 2,3,3a,4,5,7,8,8a-octa- hidro-1H-pirrolo[3,4-d]- azepin-6-il]-[3-ciclopropil- 5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]- metanona (compuesto intermedio 16) / ácido 3- (1H-1,2,3-triazol-5-il)- propanoico (CAS-RN 1225439-19-9)	522,3 (M+H)⁺

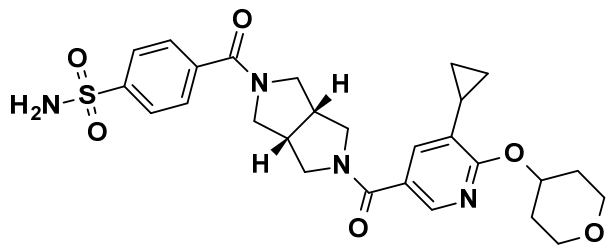
1.16	((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-il-metoxi)fenil]metanona (compuesto intermedio 16.1) / ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 4)	520,3 (M+H) ⁺
1.17	4-((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-il-metoxi)fenil]metanona (compuesto intermedio 16.1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)	554,3 (M+H) ⁺
1.18	4-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorbencenosulfonamida 	[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-il-metoxi)fenil]metanona (compuesto intermedio 16.1) / ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	572,3 (M+H) ⁺

1.19	5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- decahidropirrol[3,4-d]azepina-2- carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)- ona 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin- 4-il)((3aR,8aS)- octahidro-pirrol[3,4- d]azepin-6(7H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 2- oxo-1,3- dihidrobencimidazol-5- carboxílico (CAS-RN 23814-14-4)	560,3 (M+H) ⁺
1.20	6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- decahidropirrol[3,4-d]azepina-2- carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol- 2(3H)-ona 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin- 4-il)((3aR,8aS)- octahidro-pirrol[3,4- d]azepin-6(7H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 3- metil-2-oxo-1H- bencimidazol-5- carboxílico (CAS-RN 863564-77-6)	574,3 (M+H) ⁺
1.21	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6- ((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)- isonicotinoil)-octahidropirrol[3,4-d]- azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)oxazol- 2(3H)-ona 	clorhidrato de la (2-ciclo- propil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin- 4-il)((3aR,8aS)- octahidro-pirrol[3,4- d]azepin-6(7H)- il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 3- (2-oxo-3H-1,3-oxazol-5- il)propanoico (CAS-RN 1520136-12-2)	539,3 (M+H) ⁺

1.22	5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotinoil)-octahidropirrolo[3,4-d]-azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)tiazol-2(3H)-ona 	clorhidrato de la (2-ciclo-propil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 3-(2-oxo-3H-1,3-tiazol-5-il)propanoico (CAS-RN 1553678-73-1)	555,3 (M+H) ⁺
1.23	1-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-1-ona 	clorhidrato de la (2-ciclo-propil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2) / ácido 3-(3-hidroxi-1,2-oxazol-5-il)propanoico (CAS-RN 75989-19-4)	539,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 2

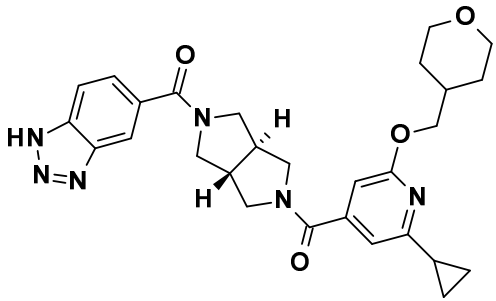
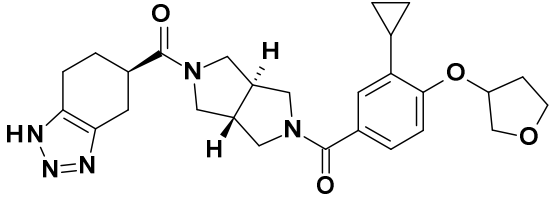
4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida

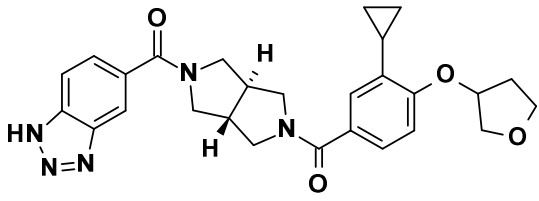
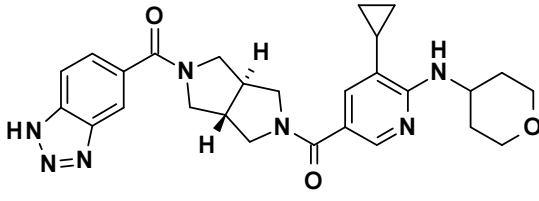
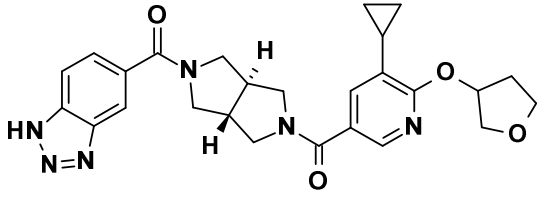


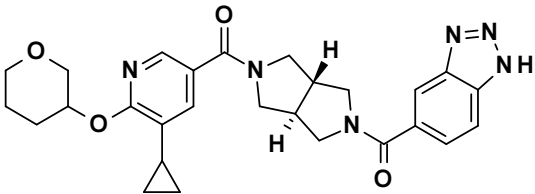
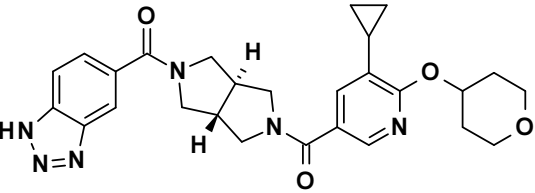
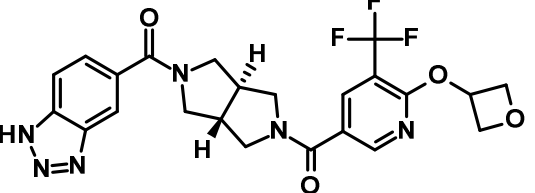
A una solución del clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida (compuesto intermedio 2; 30 mg, 90,4 μmoles) en N,N-dimetil-formamida (3 ml) se le añaden a temperatura ambiente la 4-metilmorfolina (45,7 mg, 452 μmoles), el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico (compuesto intermedio 6.1; 28,7 mg, 90,4 μmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (37,8 mg,

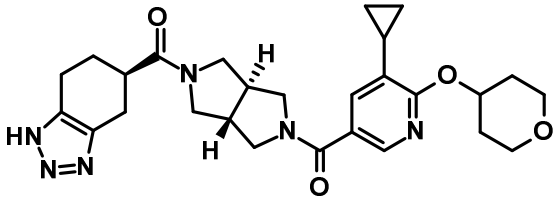
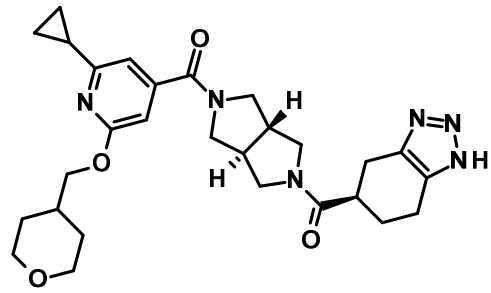
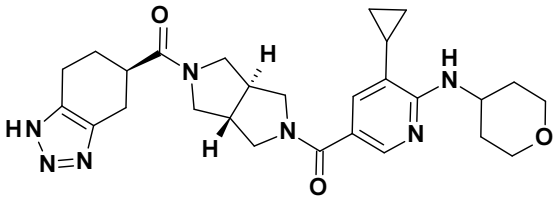
99,5 µmoles), pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (39 mg, 76%). Sólido blanco, EM: 541,3 (M+H)⁺.

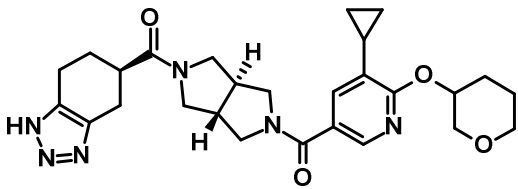
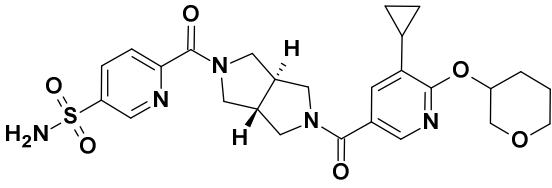
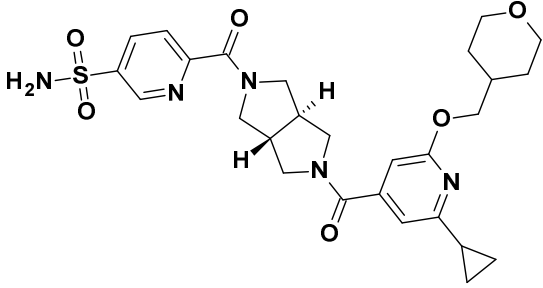
Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen con arreglo al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida por la amina apropiada y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico por otro ácido carboxílico apropiado.

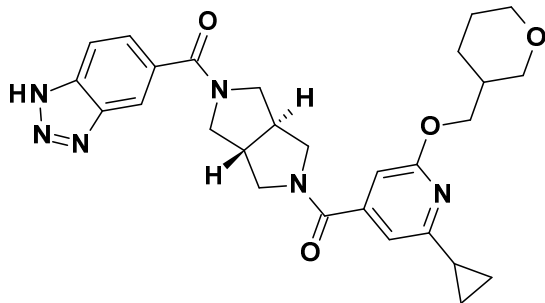
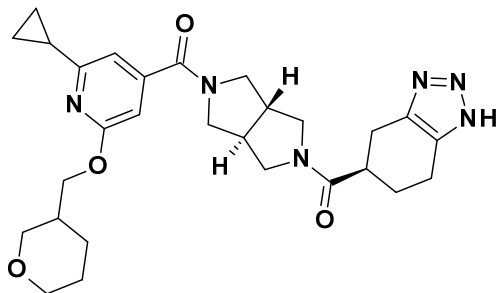
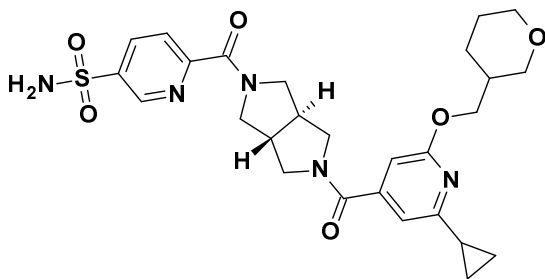
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.0 1	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)-metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	517,4 (M+H) ⁺
2.0 2	((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoico (compuesto intermedio 9)	492,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.0 3	((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico (compuesto intermedio 9)	488,3 (M+H) ⁺
2.0 4	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-il)-metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico (compuesto intermedio 7)	502,3 (M+H) ⁺
2.0 5	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidro-pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico (compuesto intermedio 6)	489,2 (M+H) ⁺

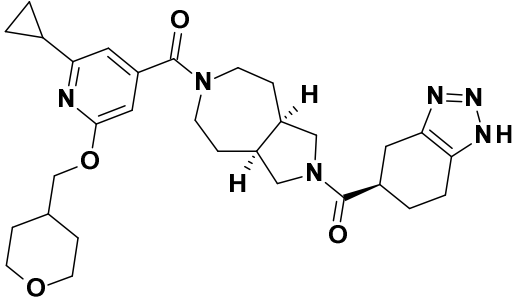
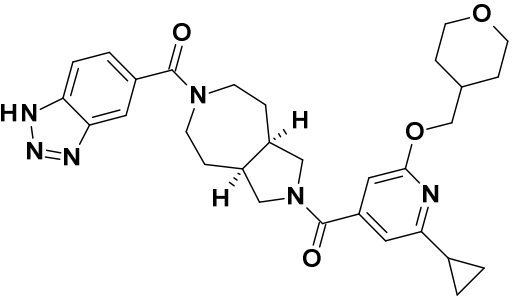
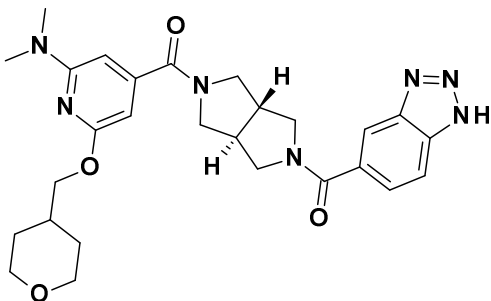
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.0 6	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6- (tetrahydro-2H-piran-3- iloxi)nicotínico (compuesto intermedio 6.2)	503,3 (M+H) ⁺
2.0 7	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6- (tetrahydro-2H-piran-4- iloxi)nicotínico (compuesto intermedio 6.1)	503,3 (M+H) ⁺
2.0 8	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluor-metil)piridin-3-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 6-(oxetan-3-iloxi)-5- (trifluor-metil)nicotínico (compuesto intermedio 8)	503,2 (M+H) ⁺

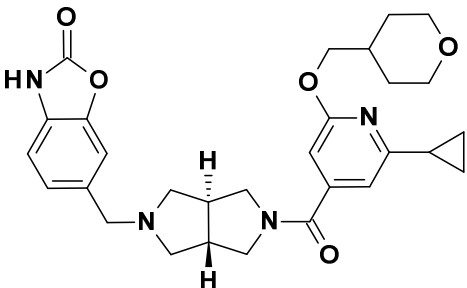
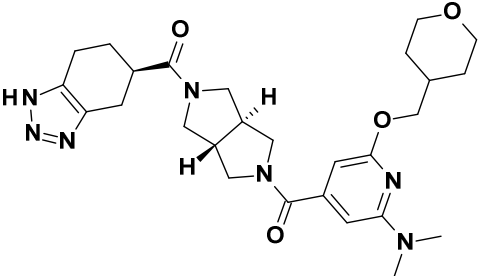
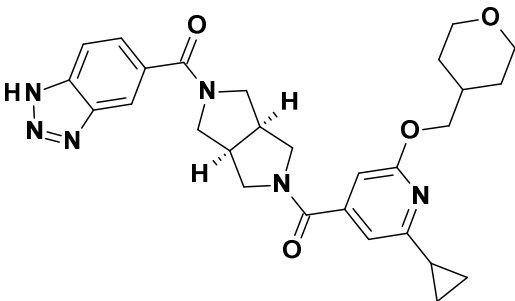
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.0 9	((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-nicotínico (compuesto intermedio 6.1)	507,3 (M+H) ⁺
2.1 0	((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotínico (compuesto intermedio 5)	521,3 (M+H) ⁺
2.1 1	((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)-nicotínico (compuesto intermedio 7)	506,3 (M+H) ⁺

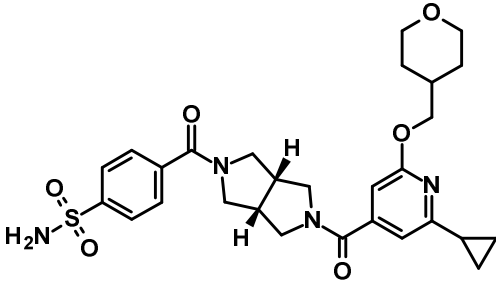
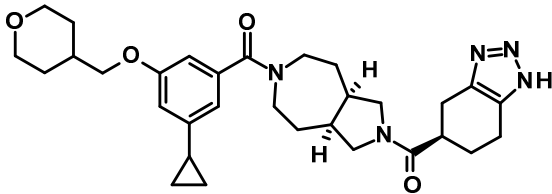
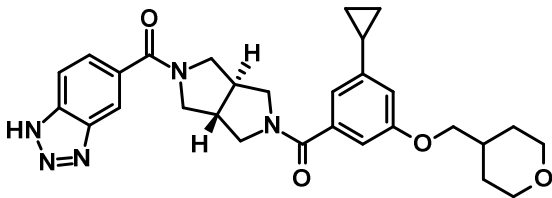
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.1 2	((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)-nicotínico (compuesto intermedio 6.2)	507,3 (M+H) ⁺
2.1 3	6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida 	clorhidrato de la 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 2.3) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico (compuesto intermedio 6.2)	542,2 (M+H) ⁺
2.1 4	6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octa-hidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida 	clorhidrato de la 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 2.3) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	556,2 (M+H) ⁺

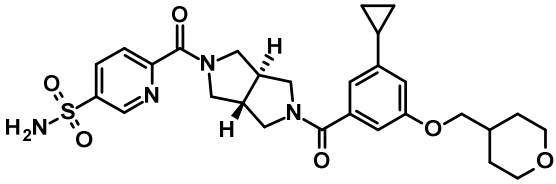
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e	
2.1 5	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona		diclorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 2-ciclo-propil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5.1)	517,3 (M+H) ⁺
2.1 6	((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona		clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-3-il)metoxi)-isonicotínico (compuesto intermedio 5.1)	521,4 (M+H) ⁺
2.1 7	6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida		clorhidrato de la 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 2.3) / ácido 2-ciclo-propil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5.1)	556,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.1 8	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona	clorhidrato del 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol (compuesto intermedio 10) / ácido 2-ciclo-propil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	503,4 (M+H) ⁺
2.1 9	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona	clorhidrato del 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol (compuesto intermedio 10) / ácido 2-ciclo-propil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5.1)	503,4 (M+H) ⁺
2.2 0	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona	diclorhidrato de la (1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,6aR)-hexahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (CAS-RN 1456284-71-1)	511,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.2 1	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)isonicotinoil)octa- hidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)- 4,5,6,7-tetrahidro-1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	((3aR,8aS)-octahidropirrolo- [3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo- [d][1,2,3]triazol-5- il)metanona (compuesto intermedio 15) / ácido 2- ciclopropil-6-((tetra-hidro- 2H-piran-4-il)metoxi)- isonicotínico (compuesto intermedio 5)	549,3 (M+H) ⁺
2.2 2	((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin- 2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo- [d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,8aS)-octahidropirrolo- [3,4-d]azepin-6(7H)-il)- metanona (compuesto intermedio 2.4) / ácido 2- ciclo-propil-6-((tetrahidro- 2H-piran-4- il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	545,3 (M+H) ⁺
2.2 3	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)(2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro- 2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4- il)metanona 	diclorhidrato de la (1H- benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 2-(di-metilamino)-6- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 11)	520,4 (M+H) ⁺

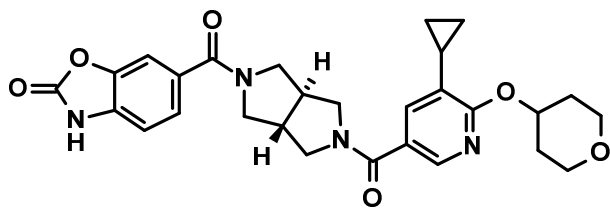
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.2 4	6-(((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)iso- nicotinoil)hexa-hidropirrol-2(1H)- 2(1H)-il)metil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 	clorhidrato de la 6- (((3aR,6aR)-hexahidro- pirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)metil)-benzo[d]oxazol- 2(3H)-ona (compuesto intermedio 12) / ácido 2- ciclopropil-6-((tetra-hidro- 2H-piran-4-il)metoxi)- isonicotínico (compuesto intermedio 5)	519,3 (M+H) ⁺
2.2 5	((3aS,6aS)-5-(2-(dimetilamino)-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H- benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona 	clorhidrato de la ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetra- hidro-1H-benzo[d][1,2,3]- triazol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.1) / ácido 2-(dimetilamino)-6- ((tetrahidro-2H-piran-4-il)- metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 11)	524,4 (M+H) ⁺
2.2 6	((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona 	clorhidrato de la (1H-benzo- [d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aS)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.5) / ácido 2-ciclo-propil-6- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	517,4 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.2 7	4-((3aR,6aS)-5-(2-ciclopropil-6- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)isonicotinoil)octa- hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)- bencenosulfonamida 	clorhidrato de la 4- ((3aR,6aS)- octahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2- carbonil)bencenosulfonamid a (compuesto intermedio 2) / ácido 2-ciclopropil-6- ((tetra-hidro-2H-piran-4- il)metoxi)-isonicotínico (compuesto intermedio 5)	555,3 (M+H) ⁺
2.2 8	((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)benzoil)octahidro-pirrolo[3,4- d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro- 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona 	((3aR,8aS)-octahidropirrolo- [3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo- [d][1,2,3]triazol-5- il)metanona (compuesto intermedio 15) / ácido 3- ciclopropil-5-(oxan-4- ilmetoxi)benzoico (compuesto intermedio 9.1)	548,4 (M+H) ⁺
2.2 9	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol- 5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)fenil)metanona 	diclorhidrato de la (1H- benzo-[d][1,2,3]triazol-5-il)- ((3aR,6aR)- hexahidropirrolo-[3,4- c]pirrol-2(1H)-il)-metanona (compuesto intermedio 2.2) / ácido 3-ciclo-propil-5- (oxan-4-ilmetoxi)-benzoico (compuesto intermedio 9.1)	516,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.3 0	6-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)benzoil)octahidro-pirrol-4- c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida 	clorhidrato de la 6- ((3aR,6aR)- octahidropirrol-3,4-c]pirrol- 2-carbonil)piridina-3- sulfonamida (compuesto intermedio 2.3) / ácido 3- ciclopropil-5-(oxan-4-il- metoxi)benzoico (compuesto intermedio 9.1)	555,3 (M+H) ⁺

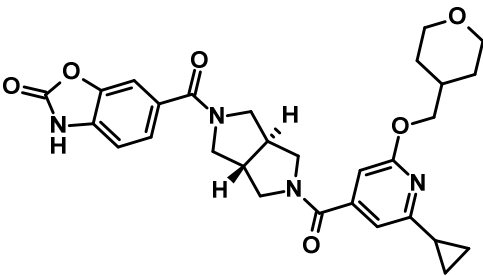
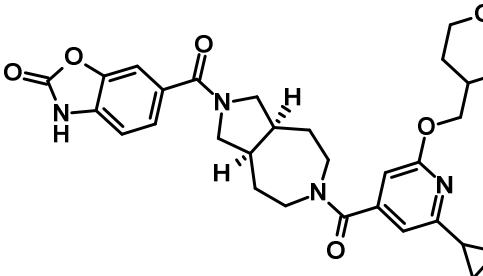
Ejemplo 3

6-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidro-
pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



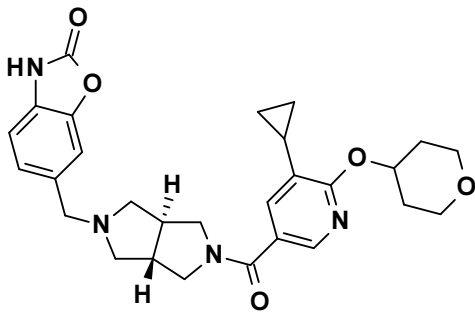
A una solución del clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexa-hidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1; 50 mg, 119 µmoles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añaden a 0°C la 4-metilmorfolina (60,3 mg, 597 µmoles), el ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico (CAS 2374-03-0; 18,3 mg, 119 µmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (45,4 mg, 119 µmoles). Una vez finalizada la adición se deja calentar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se agita por la noche durante 18 h, después se le añade el 1,1'-carbonil-diimidazol (42,6 mg, 262 µmoles) y pasadas 72 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (22 mg, 36%). Sólido ligeramente marrón, EM: 519,3 (M+H)⁺.

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen con arreglo al ejemplo 3, reemplazando el clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)-((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona por una amina apropiada.

ej.	nombre sistemático	amina	EM, m/e
3.01	6-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)- benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 	clorhidrato de la (2-ciclopropil- 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)- metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.1)	533,3 (M+H) ⁺
3.02	6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- decahidropirrolo[3,4-d]azepina-2- carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona 	clorhidrato de la (2-ciclopropil- 6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)- metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)- octahidropirrolo[3,4-d]azepin- 6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2)	561,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 4

6-(((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-
iloxi)nicotinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

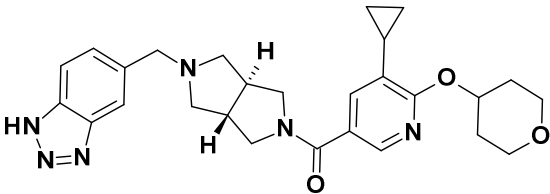


A una solución del clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-
iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexa-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona
(compuesto intermedio 1; 30 mg, 76 µmoles) en diclorometano (1 ml) se le añaden la
4-metilmorfolina (7,7 mg, 8,4 µmoles), el 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-
carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0; 14,9 mg, 91 µmoles), el triacetoxiborhidruro
sódico (21,6 mg, 99 µmoles) y ácido acético (9,1 mg, 0,15 mmoles). Se agita la
suspensión blanca a temperatura ambiente durante 16 h y después se reparte la

mezcla reaccionante entre hielo / una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (20 mg, 52%). Sólido blanco, EM: 505,3 (M+H)⁺.

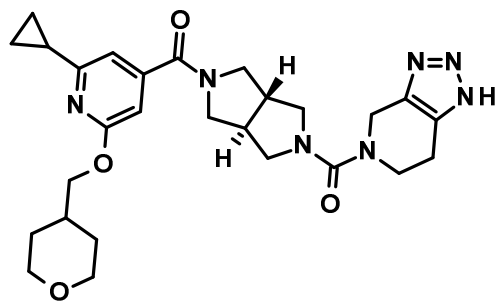
El compuesto del ejemplo siguiente se obtiene con arreglo al ejemplo 4, reemplazando el 2-oxo-2,3-dihidrobenzo-[d]oxazol-6-carbaldehído por un aldehído apropiado.

ej.	nombre sistemático	aldehído	EM, m/e
4.01	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona	5-formil-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-1-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 354587-73-8)	489,4 (M+H) ⁺



Ejemplo 5

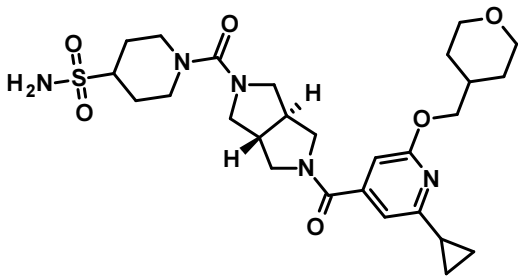
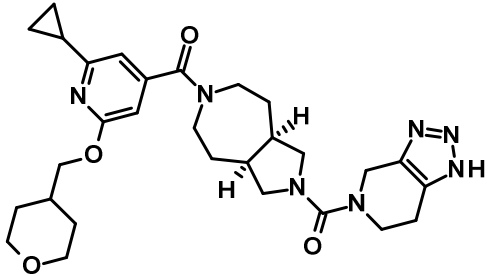
((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H-il)-metanona

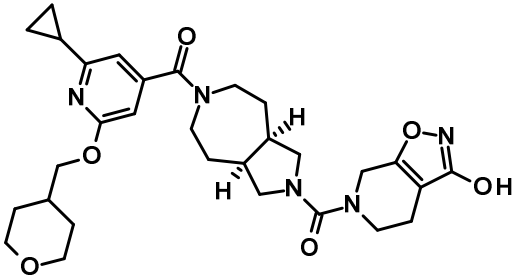
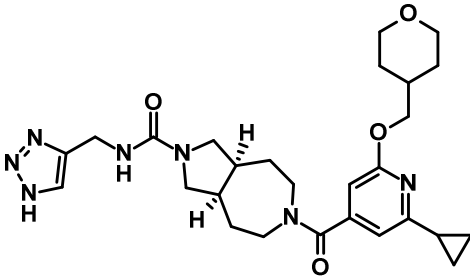
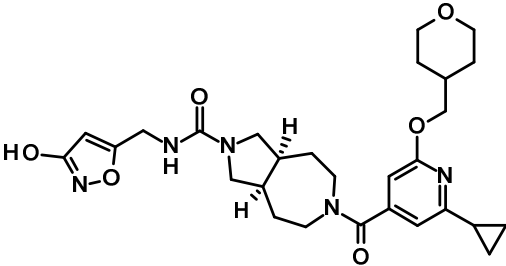


A una suspensión agitada de la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 13,4 mg, 108 μmoles) en diclorometano (2 ml) y N,N-diisopropiletil-amina (CAS-RN 7087-68-5; 27,8 mg, 215 μmoles) se le añade una solución del cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo (compuesto

intermedio 13; 55 mg, 108 µmoles) en diclorometano (2 ml). Después de agitar la suspensión fina a temperatura ambiente durante 1 h se le añade la N,N-dimetilformamida (1,5 ml). Se agita la mezcla reaccionante durante 16 h, después se reparte entre hielo / una solución saturada de cloruro amónico / diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (41 mg, 73%). Sólido blanco, EM: 522,6 (M+H)⁺.

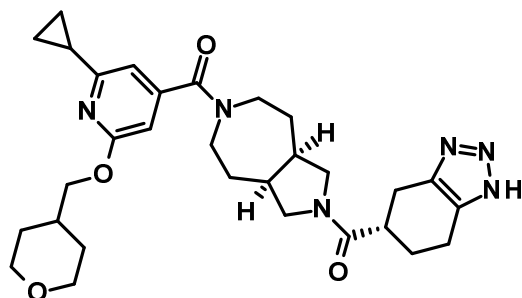
Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen con arreglo al ejemplo 5, reemplazando el cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo por un cloruro de carbamoílo apropiado y la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina por otra amina apropiada.

ej.	nombre sistemático	cloruro de carbamoílo / amina	EM, m/e
5.01	1-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piperidina-4-sulfonamida 	cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclo-propil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexa-hidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo (compuesto intermedio 13) / piperidina-4-sulfonamida (CAS-RN 878388-34-2)	562,6 (M+H) ⁺
5.02	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona 	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridina-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carbonilo (compuesto intermedio 13.1) / 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo-[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3)	550,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	cloruro de carbamoilo / amina	EM, m/e
5.03	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra- hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)- octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)- il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]- piridin-6(7H)-il)metanona 	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2- ciclopropil-6-(oxan-4-il- metoxi)piridina-4-carbonil]- 1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro- pirrolo[3,4-d]azepina-2- carbonilo (compuesto intermedio 13.1) / 4,5,6,7- tetrahidro-[1,2]oxazolo[5,4-c]- piridin-3-ol (CAS-RN 881493- 60-3)	566,3 (M+H) ⁺
5.04	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)- metil)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H- piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidro- pirrolo[3,4-d]azepina-2(1H)- carboxamida 	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2- ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)- piridina-4-carbonil]- 1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro- pirrolo[3,4-d]azepina-2- carbonilo (compuesto intermedio 13.1) / clorhidrato de la 1H-triazol-4- ilmetanamina (CAS-RN 1009101-70-5)	524,3 (M+H) ⁺
5.05	(3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6- ((tetrahidro-2H-piran-4- il)metoxi)isonicotinoil)-N-((3- hidroxiisoxazol-5-il)metil)octahidro- pirrolo[3,4-d]azepina-2(1H)- carboxamida 	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2- ciclopropil-6-(oxan-4-il- metoxi)piridina-4-carbonil]- 1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro- pirrolo[3,4-d]azepina-2- carbonilo (compuesto intermedio 13.1) / 5-(amino- metil)-1,2-oxazol-3-ol (CAS- RN 2763-96-4)	540,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 6

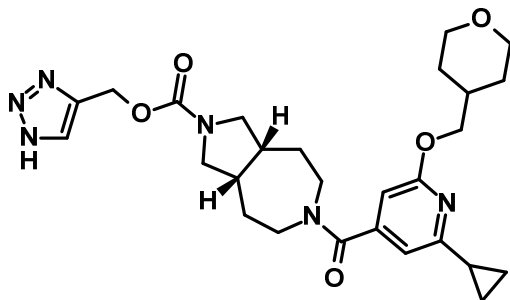
((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol-3,4-d]azepin-2(1H)-il)((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona



Se separa la ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol-3,4-d]azepin-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)metanona racémica (ejemplo 1.10; 655 mg, 1,19 mmoles) por HPLC separativa empleando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/2-propanol = 3:2 como fase móvil. Así se obtiene el enantiómero (R) (+) que eluye en primer lugar (ejemplo 2.21; 69 mg, 41%), y después el enantiómero (S) (–) que eluye en segundo lugar (ejemplo 6; 291 mg, 44%). Espuma blanca, EM: 549,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

(3aS,8aR)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol-3,4-d]azepina-2-carboxilato de 1H-triazol-4-ilmetilo



A una solución del (1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-metanol (CAS-RN 88529-86-6; 50 mg, 146 μ moles) en aceto-nitrilo (3 ml) se le añade el 1,1'-carbonildiimidazol (23,7 mg, 146 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 1,5 h, después se le añaden la trietilamina (74,1 mg, 732 μ moles) y la (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol-3,4-d]-azepin-6(2H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2; 65,7 mg, 146 μ moles), se calienta la mezcla reaccionante a reflujo y se agita durante 48 h. Se deja enfriar la mezcla a temperatura ambiente y se le añade el ácido trifluoracético (334 mg, 2,93 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se concentra la mezcla reaccionante directamente, se combina el residuo con una solución acuosa 1

M de hidróxido sódico y acetato de etilo, se vierte sobre una solución saturada de cloruro amónico y se extrae. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (35 mg, 46%). Sólido blanco, EM: 525,3 (M+H)⁺.

Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)metanona

Paso 1: (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por el (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3.1). Espuma blanca, EM: 458,3 (M+H)⁺.

Paso 2: clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una solución incolora del (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (332 mg, 726 µmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol, 3,2 ml), después se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (303 mg, rendimiento cuantitativo). Espuma blanca, EM: 358,2 (M+H)⁺.

Los compuestos intermedios siguientes se obtienen de igual manera que el compuesto intermedio 1, reemplazando el (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo por la amina apropiada y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico por otro ácido carboxílico apropiado.

nº	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.1	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)-piridin-4-il)-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)-metanona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (compuesto intermedio 5)	372,2 (M+H) ⁺

nº	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.2	clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidro-pirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-metanona	(3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octa-hidro-1H-pirrol[3,4-d]azepina-2-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1251013-07-6) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotínico (compuesto intermedio 5)	400,3 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 2

clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida

Paso 1: (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución incolora del de (3aR,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 1,00 g, 4,48 mmoles), la 4-metilmorfolina (1,36 g, 13,4 mmoles) y el ácido 4-sulfamoilbenzoico (900 mg, 4,48 mmoles) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se le añade a temperatura ambiente el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,70 g, 4,48 mmoles), pasadas 16 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo / 2-metiltetrahidrofurano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se tritura el residuo en acetato de etilo/heptano = 1:1, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,46 g, 82%). Sólido blanco, EM: 394,5 (M-H)⁻.

Paso 2: clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida

A una suspensión blanca del (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (1,44 g, 3,64 mmoles) en 2-propanol (10 ml) se le añade una solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol, 20 ml). Se agita la suspensión a temperatura ambiente durante 3 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en acetato de etilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,24 g, 98%). Sólido blanco, EM: 296,4 (M+H)⁺.

Los compuestos intermedios siguientes se obtienen de igual manera que el compuesto intermedio 2, reemplazando el (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo por la amina apropiada y el ácido 4-sulfamoil-benzoico por otro ácido carboxílico apropiado.

nº	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
2.1	clorhidrato de la ((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona	(3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3) / ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 4)	262,6 (M+H) ⁺
2.2	diclorhidrato de la (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona	(3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺
2.3	clorhidrato de la 6-((3aR,6aR)-octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida	(3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3) / ácido 5-sulfamoilpicolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	297,1 (M+H) ⁺
2.4	clorhidrato de la (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)-((3aR,8aS)-octahidropirrolo[3,4-d]-azepin-6(7H-il)metanona	clorhidrato del (3aR,8aS)-octahidro-pirrolo[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1251013-07-6) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	286,5 (M+H) ⁺
2.5	clorhidrato de la (1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H-il)-metanona	(3aR,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 250275-15-1) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 3

(3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Paso 1: (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)metil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del (3R,4R)-3,4-bis(hidroximetil)-pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 895245-32-6; 2,97 g, 12,8 mmoles) y la N,N-diisopropiletilamina (9,96 g, 77,0 mmoles) en diclorometano (70 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución del cloruro de metanosulfonilo (4,41 g, 38,5 mmoles) en diclorometano (5

ml), pasada 1 h se trata la mezcla reaccionante con una solución acuosa saturada de cloruro amónico y se extrae con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (4,22 g, 85%). Aceite ligeramente amarillo, EM: 332,4 (M – isobuteno + H)⁺.

Paso 2: (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución del (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)-metil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (4,22 g, 10,9 mmoles) en acetonitrilo (100 ml) se le añaden el carbonato potásico (15,1 g, 109 mmoles) y la fenilmetanamina (3,5 g, 32,7 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 95°C durante 45 h, se enfría a temperatura ambiente y se reparte entre acetato de etilo y agua. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa saturada de cloruro amónico, una solución acuosa saturada de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice gradiente de acetato de etilo - metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,23 g, 68%). Sólido ligeramente amarillo, EM: 303,5 (M+H)⁺.

Paso 3: (3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución del (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (2,22 g, 7,34 mmoles) en metanol (20 ml) se le añade paladio (al 10% sobre carbón, 220 mg, 7,34 mmoles), se agita la mezcla reaccionante con presión de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 24 h, después se separa el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,60 g, 100%). Sólido ceroso blanco, EM: 213,5(M+H)⁺.

Compuesto intermedio 3.1

(3aR,6aR)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 3, reemplazando el (3R,4R)-3,4-bis-(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo por el (3S,4S)-3,4-bis(hidroximetil)pirrolidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 895245-30-4). Sólido ceroso blanco, EM: 213,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 4

ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico

Se separa el ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico racémico (CAS-RN 33062-47-4; 1,10 g, 6,58 mmoles) por HPLC separativa

empleando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/etanol = 3:2 como fase móvil. De este modo se obtienen el enantiómero (R) (+) que eluye en primer lugar (452 mg, 41%), y el enantiómero (S) (–) que eluye en segundo lugar (381 mg, 35%). Sólido blanco, EM: 166,2 (M–H)[–].

Compuesto intermedio 5

ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotínico

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-RN 150190-28-6; 400 mg, 2,23 mmoles) en metanol (4 ml) y ácido sulfúrico (12 µl), después se concentra con vacío. Se suspende el residuo en diclorometano (10 ml), después se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (427 mg, 99%). Semisólido ligeramente marrón, EM: 194,1(M+H)⁺.

Paso 2: 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinato de metilo

A una suspensión agitada del 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (212 mg, 1,1 mmoles) en acetonitrilo (5 ml) se le añaden el carbonato potásico (455 mg, 3,29 mmoles) y el 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano (CAS-RN 101691-94-5; 744 mg, 3,29 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h y se concentra con vacío. Se purifica el residuo por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo), obteniéndose el compuesto epigrafiado (188 mg, 59%). Aceite incoloro, EM: 292,2 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico

A una solución del 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo (184 mg, 632 µmoles) en tetrahydrofurano (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 tetrahydrofurano. Se reparte la fase acuosa entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (218 mg, rendimiento cuantitativo). Aceite incoloro, EM: 276,1 (M–H)[–].

Compuesto intermedio 5.1

ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-3-il)-metoxi)isonicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 5, reemplazando el 4-(yodometil)tetra-hidro-2H-pirano por el 3-

(bromometil)tetrahydro-2H-pirano (CAS-RN 116131-44-3). Sólido blanco, EM: 276,2 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 6

ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-nicotínico

Paso 1: ácido 5-bromo-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-nicotínico

Se mezclan el ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (200 mg, 804 µmoles), el sulfóxido de dimetilo (4 ml), el hidróxido potásico en polvo (135 mg, 2,41 mmoles) y el tetrahydrofuran-3-ol (109 mg, 1,21 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 48 h y después se reparte entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y diclorometano. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (257 mg), que se emplea directamente para el paso siguiente. Aceite incoloro, EM: 286,1 (M-H)⁻.

Paso 2: ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-3-il-oxi)nicotínico

Se purga tres veces con argón una solución del ácido 5-bromo-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)nicotínico (223 mg, 697 µmoles), el ciclopropiltrifluorborato potásico (113 mg, 766 µmoles), el acetato de paladio (II) (3,1 mg, 13 µmoles), la butil-di-1-adamantilfosfina (15 mg, 42 µmoles) y el carbonato de cesio (681 mg, 2,09 mmoles) en tolueno (5 ml) y agua (1 ml), después se calienta a reflujo durante 6 h. Se enfría la mezcla reaccionante, se reparte entre una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico y diclorometano. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y se extrae con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (104 mg, 60%). Sólido blanco, EM: 250,1 (M+H)⁺.

se obtienen los siguientes compuestos intermedios de modo similar al compuesto intermedio 6, reemplazando el tetrahydrofuran-3-ol por otro alcohol apropiado.

nº	nombre sistemático	alcohol	EM, m/e
6.1	ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico	tetrahydro-2H-piran-4-ol	264,1 (M+H) ⁺
6.2	ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico	tetrahydro-2H-piran-3-ol	264,2 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 7

ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)-nicotínico

Paso 1: ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il-amino)nicotínico

En un tubo sellado se calienta a 220°C por irradiación con microondas durante 15 min una solución del ácido 5-bromo-6-cloro-nicotínico (200 mg, 804 μ moles) y la tetrahydro-2H-pirano-4-amina (415 mg, 4,02 mmoles) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 ml). Se concentra la mezcla reaccionante con vacío y se purifica por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25), obteniéndose el compuesto epigrafiado (133 mg, 50%). Sólido blanco mate, EM: 299,0 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 6, paso 2, a partir del ácido 5-bromo-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico y ciclopropiltri-fluorborato potásico. Sólido blanco, EM: 263,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 8

ácido 6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluormetil)nicotínico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 6, paso 1, a partir del ácido 6-cloro-5-(trifluormetil)nicotínico y oxetan-3-ol. Sólido ligeramente amarillo, EM: 262,1 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 9

ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoico

Paso 1: 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoato de metilo

A una suspensión del 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 848 μ moles) en acetonitrilo (2 ml) se le añaden el carbonato potásico (234 mg, 1,7 mmoles) y el 3-yodotetrahydrofurano (354 mg, 1,70 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h y después se reparte entre agua-hielo y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (298 mg, aceite anaranjado), que se emplea directamente para el paso siguiente.

Paso 2: ácido 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzoico

A una solución del 3-bromo-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)-benzoato de metilo (294 mg, 840 μ moles) en tetrahydrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se le añade el hidróxido de litio mono-hidratado (70 mg, 1,7 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h y se concentra parcialmente con el fin de eliminar el tetrahydro-furano. Se acidifica la solución acuosa restante con una solución 1 M de ácido clorhídrico. Se recoge el precipitado por filtración y se seca,

obteniéndose el compuesto epigrafiado (210 mg, 87%). Sólido blanco, EM: 285,0 (M-H)⁻.

Paso 3: ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 6, paso 2, a partir del ácido 3-bromo-4-(tetrahidrofuran-3-il-oxi)benzoico y ciclopropiltrifluorborato potásico. Sólido blanco mate, EM: 247,1 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 9.1

ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 9, reemplazando el 3-bromo-4-hidroxi-benzoato de metilo por el 3-bromo-5-hidroxibenzoato de metilo y el 3-yodotetrahidrofurano por el 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano. Sólido ligeramente marrón, EM: 275,3 (M-H)⁻.

Compuesto intermedio 10

clorhidrato del 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]-pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Paso 1: (3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución transparente del clorhidrato del (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3; 356 mg, 1,43 mmoles) en diclorometano (10 ml) y N-metilmorfolina (145 mg, 1,43 mmoles) se le añaden el 5-formil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 354587-73-8; 425 mg, 1,72 mmoles), el triacetoxiborhidruro sódico (394 mg, 1,86 mmoles) y ácido acético (172 mg, 2,86 mmoles). Se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente por la noche durante 16 h. Se reparte la mezcla entre hielo / acetato de etilo / una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/ solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (247 mg, 50%). Espuma blanca, EM: 344,3 (M+H)⁺.

Paso 2: clorhidrato del 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Se agita a temperatura ambiente durante 4 h una solución incolora del (3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (243 mg, 708 μmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol, 5 ml), después se concentra la mezcla reaccionante. Se suspende el residuo en acetato de etilo y se recoge el precipitado

por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (208 mg, rendimiento cuantitativo). Sólido blanco, EM: 244,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 11

ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotínico

Paso 1: 6-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo

En un tubo sellado se calienta a 190°C por irradiación de microondas durante 10 min una solución del 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (CAS-RN 6937-04-8; 100 mg, 533 µmoles) y una solución de dimetilamina (2 M en metanol, 533 µl, 1,07 mmoles) en 1-metilpirrolidin-2-ona (1 ml). Se reparte la mezcla reaccionante entre hielo / acetato de etilo / una solución acuosa saturada de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo–metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado (23 mg, 22%). Sólido amarillo, EM: 197,1 (M+H)⁺.

Paso 2: 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinato de metilo

A una suspensión agitada del 6-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxilato de metilo (54 mg, 261 µmoles) en acetonitrilo (2,5 ml) se le añaden el carbonato potásico (108 mg, 784 µmoles) y el 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano (183 mg, 784 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 16 h y después se concentra directamente. Por cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (54 mg, 70%). Aceite ligeramente amarillo, EM: 295,2 (M+H)⁺.

Paso 3: ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico

A una solución del 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo (54 mg, 183 µmoles) en tetrahydrofurano (1 ml) y agua (1 ml) se le añade el hidróxido de litio monohidratado (15,4 mg, 367 µmoles) y se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 4 h. Se concentra la mezcla parcialmente con el fin de eliminar el tetrahydrofurano. Se acidifica la solución acuosa restante con una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico. Se recoge el precipitado por filtración y se seca, obteniéndose el compuesto epigrafiado (24 mg). Se saturan las aguas madres con cloruro sódico sólido y se extraen tres veces con acetato de etilo. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose otra cosecha del compuesto epigrafiado (20 mg). Rendimiento total: 44 mg (86%). Sólido blanco, EM: 279,1 (M–H)[–].

Compuesto intermedio 12

clorhidrato de la 6-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 10, reemplazando el 5-formil-1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-1-carboxilato de tert-butilo por el 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0). Sólido blanco, EM: 260,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 13

cloruro de (3aR,6aR)-2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonilo

A una solución incolora del clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.1; 100 mg, 223 μmoles) y la N-metil-morfolina (67,7 mg, 669 μmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de trifosgeno (33,1 mg, 112 μmoles) en diclorometano (2 ml). Se agita la solución amarilla a 0°C durante 30 min y después a temperatura ambiente durante 16 h. Se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y diclorometano. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (114 mg, espuma blanca), que se emplea directamente para el paso siguiente.

Compuesto intermedio 13.1

cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carbonilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 13, reemplazando el clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.1) por el clorhidrato de la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (compuesto intermedio 1.2). Espuma ligeramente marrón, EM: 462,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 14

clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

Paso 1: (3aR,6aR)-5-(6-cloro-5-ciclopropilnicotinoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

A una solución incolora del clorhidrato del (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3.1; 600 mg, 2,41 mmoles), la 4-metilmorfolina (1,22 g, 12,1 mmoles) y el ácido 6-cloro-5-

ciclopropilnicotínico (CAS-RN 1211588-13-4; 502 mg, 2,41 mmoles) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se le añade a temperatura ambiente el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,01 g, 2,65 mmoles), pasadas 18 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,02 g, rendimiento cuantitativo). Sólido ligeramente amarillo, EM: 392,3 (M+H)⁺.

Paso 2: (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se mezclan el (3aR,6aR)-5-(6-cloro-5-ciclopropilnicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (300 mg, 712 μmoles), el sulfóxido de dimetilo (6 ml), el hidróxido potásico en polvo (139 mg, 2,14 mmoles) y el (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (CAS-RN 14774-37-9; 131 mg, 1,07 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 18 h y después se reparte entre agua-hielo y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (340 mg, rendimiento cuantitativo). Espuma blanca, EM: 472,4 (M+H)⁺.

Paso 3: clorhidrato de la (5-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

Se agita a temperatura ambiente durante 2 h una solución incolora del (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-((tetra-hidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (336 mg, 705 μmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol) (4 ml), después se concentra la mezcla reaccionante, obteniéndose el compuesto epigrafiado (299 mg, rendimiento cuantitativo). Espuma blanca, EM: 372,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 15

((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona

Paso 1: (3aR,8aS)-6-2-tert-butilo hexahidropirrol[3,4-d]azepina-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de bencilo

A una solución del clorhidrato del (3aR,8aS)-octa-hidropirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1251013-07-6; 505 mg, 1,82 mmoles) en

acetona (5 ml) y agua (5 ml) se le añade carbonato sódico (387 mg, 3,65 mmoles). Se enfría la mezcla reaccionante a 0 °C y se le añade el carbonocloridato de bencilo (328 mg, 1,82 mmoles). Pasados 30 min se retira el baño de hielo y pasadas 23 h se reparte la mezcla reaccionante entre hielo y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (625 mg, 91%). Aceite ligeramente amarillo, EM: 319,2 (M – isobuteno + H)⁺.

Paso 2: clorhidrato del (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepina-6(7H)-carboxilato de bencilo

Se agita a temperatura ambiente durante 20 h una solución incolora del (3aR,8aS)-hexahidropirrol[3,4-d]-azepina-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de 6-bencilo 2-tert-butilo (605 mg, 1,62 mmoles) en una solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol, 5 ml), después se concentra la mezcla reaccionante. Se suspende el residuo en éter de metilo y tert-butilo y acetato de etilo y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (455 mg, 91%). Sólido blanco, EM: 275,1 (M+H)⁺.

Paso 3: (3aR,8aS)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepina-6(7H)-carboxilato de bencilo

A una solución ligeramente marrón del clorhidrato del (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepina-6(7H)-carboxilato de bencilo (446 mg, 1,43 mmoles), 4-metilmorfolina (726 mg, 7,17 mmoles) y ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico (compuesto intermedio 4; 240 mg, 1,43 mmoles) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se le añade a temperatura ambiente el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (546 mg, 1,43 mmoles), pasadas 18 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa saturada de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (591 mg, 97%). Espuma blanca, EM: 424,3 (M+H)⁺.

Paso 4: ((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)-metanona

Se hidrogena a temperatura ambiente durante 18 h con una presión de 3 bares una solución del (3aR,8aS)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octa-hidropirrol[3,4-d]azepina-6(7H)-carboxilato de bencilo (567 mg, 1,34 mmoles) en metanol (3 ml) y una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico (3 ml). Se

evapora el disolvente. Se suspende el residuo en diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % = 90:10:0,25 durante 1 h, después se separa el material insoluble por filtración. Se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (367 mg 95%). Espuma blanca, EM: 290,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 16

[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]-metanona

Paso 1: (3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de la 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por el (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepina-2-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1251013-07-6) y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)-nicotínico por el ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)-benzoico (compuesto intermedio 9.1). Espuma blanca, EM: 521,3 (M+Na)⁺

Paso 2: [(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-il-metoxi)fenil]metanona

A una solución incolora del (3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol-[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (707 mg, 1,4 mmoles) en diclorometano (10 ml) se le añade el ácido trifluoracético (1,6 g, 14 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 14 h, se concentra y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. Se seca la fase orgánica con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (564 mg, rendimiento cuantitativo). Espuma ligeramente amarilla, EM: 399,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 16.1

[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]-pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 16, reemplazando el (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepina-2-carboxilato de tert-butilo por el (3aR,6aR)-hexahidropirrol-[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 3.1). Espuma ligeramente amarilla, EM: 371,3 (M+H)⁺.