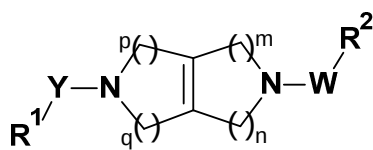


COMPUESTOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DE ATX

Ámbito de la invención

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, forma colestática y otras formas del prurito crónico y el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos.

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



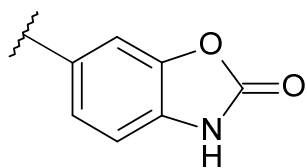
en la que

R^1 es fenilo sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, fenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinil-alquinilo C_{2-6} sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C_{1-6} sustituido, tiofenil-alquenilo C_{2-6} sustituido o tiofenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, dichos fenilo sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, fenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinil-alquinilo C_{2-6} sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C_{1-6} sustituido, tiofenil-alquenilo C_{2-6} sustituido y tiofenil-alquinilo C_{2-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

Y es un $-\text{OC}(\text{O})-$ o $-\text{C}(\text{O})-$;

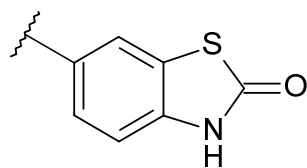
W es $-\text{C}(\text{O})-$, $-\text{S}(\text{O})_2-$ o $-\text{CR}^6\text{R}^7-$;

R^2 se elige entre los sistemas de anillo B, F, L, M, O, Z, AF, AG, AH, AJ, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU, AV, AW, AX, AY, AZ, BA, BC y BD:



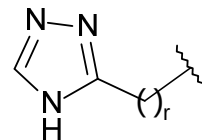
B

,



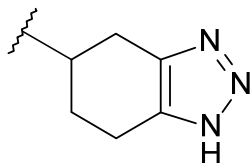
F

,



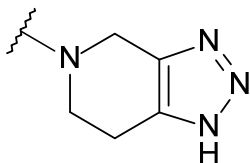
L

,



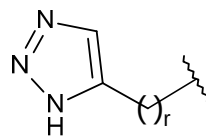
M

,



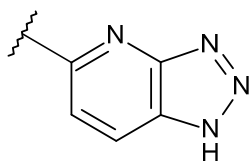
O

,



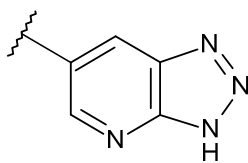
Z

,



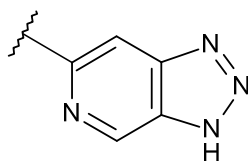
AF

,



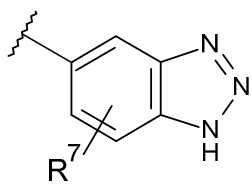
AG

,



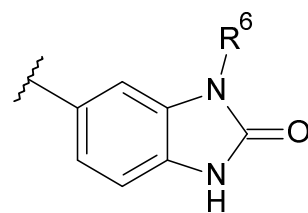
AH

,



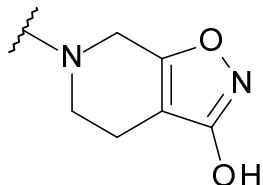
AJ

,



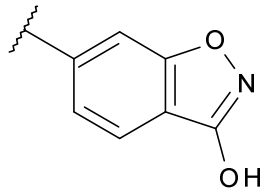
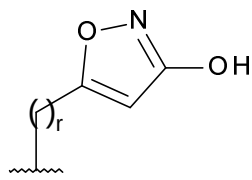
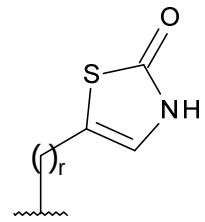
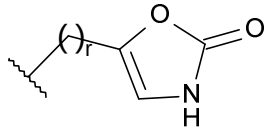
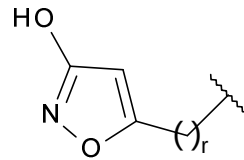
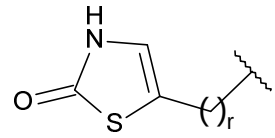
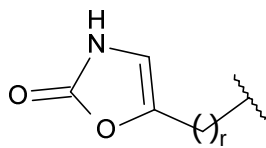
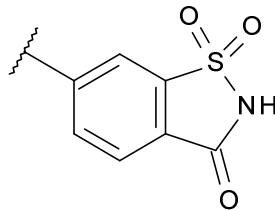
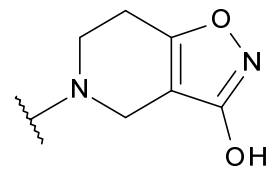
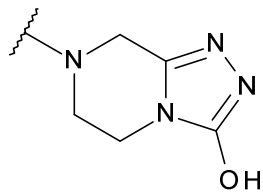
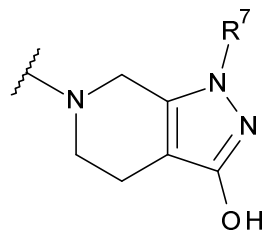
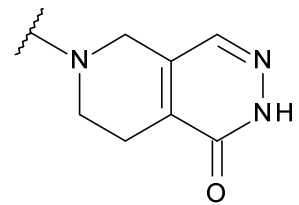
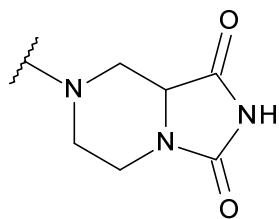
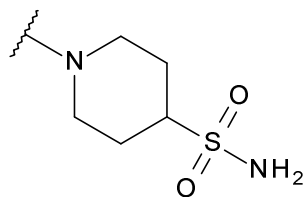
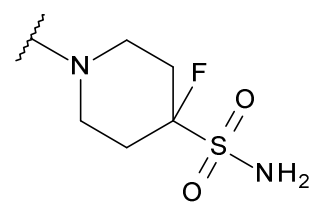
AN

,



AO

,

**AP****AQ****AR****AS****AT****AU****AV****AW****AX****AY****AZ****BA****BB****BC****BD**

R^3 es halógeno, hidroxí, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-alcoxi C_{1-6} , ciclo-alcoxi C_{3-8} , (cicloalcoxi C_{3-8})-

alquilo C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilamino, (cicloalquil C₃₋₈)-carbonilamino, (alquil C₁₋₆)-tetrazolilo, (alquil C₁₋₆)-tetrazolil-alquilo C₁₋₆ o heterocicloalquil-alcoxi C₁₋₆;

R⁴ y R⁵ se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, (alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆, haloalcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, hidroxil-alquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquil C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)-alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, (cicloalcoxi C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonil-amino, (cicloalquil C₃₋₈)-carbonilamino, (alquil C₁₋₆)-tetrazolilo, (alquil C₁₋₆)-tetrazolil-alquilo C₁₋₆ y heterocicloalquil-alcoxi C₁₋₆;

R⁶ es H o alquilo C₁₋₆;

R⁷ es H, alquilo C₁₋₆, halógeno, haloalquilo C₁₋₆ o alcoxi C₁₋₆;

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

r es el número 1, 2 ó 3;

y 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 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 síntesis 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 1-3 del prototipo de LPA. 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 ATX 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 u otros tipos de prurito crónico 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, forma colestática y otras formas del prurito crónico y el 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, forma colestática y otras formas del prurito crónico y el rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos. Más en particular: los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres recién mencionados y su uso como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, 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 la profilaxis de estados patológicos oculares, más en particular del glaucoma.

El término “alcoxi C₁₋₆” indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo C₁₋₆. Los ejemplos de grupos alcoxi C₁₋₆ incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Un ejemplo particular es el metoxi.

El término “alquenilo C₂₋₆” indica un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado, de 2 a 6 átomos de carbono con por lo menos un doble enlace. Un ejemplo particular es el etilenilo.

El término “(alcoxi C₁₋₆)-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo alcoxi C₁₋₆. Son ejemplos particulares el metoximetilo, metoxietilo, etoxi-metilo, etoxietilo, isopropoximetilo e isopropoxietilo.

El término “alquilo C₁₋₆” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C₁₋₆ incluyen al metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, tert-butilo y pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen al metilo, etilo, isopropilo, n-butilo y sec-butilo.

El término “alquilamino C₁₋₆” indica grupo de la fórmula -NH-R', en la que R' es un grupo alquilo C₁₋₆. Un alquilamino C₁₋₆ particular es un grupo de la fórmula -NH-R', en la que R' es tert-butilo.

El término “(alquil C₁₋₆)carbonilamino” indica un grupo de la fórmula -NH-C(O)-R', en la que R' es un grupo alquilo C₁₋₆. Un (alquil C₁₋₆)carbonilamino particular es un grupo de la fórmula -NH-C(O)-R', en la que R' es tert-butilo.

El término “(alquil C₁₋₆)tetrazolilo” indica un grupo tetrazolilo sustituido por un grupo alquilo C₁₋₆. Un (alquil C₁₋₆)tetrazolilo particular es el metiltetrazolilo.

El término “(alquil C₁₋₆)-tetrazolil-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo (alquil C₁₋₆)-tetrazolilo. Un ejemplo particular es el metiltetrazolil-metilo.

El término “alquinilo C₂₋₆” indica un grupo hidrocarburo monovalente lineal o ramificado de 2 a 6 átomos de carbono, que tiene por lo menos un triple enlace.

El término “amino” indica un grupo -NH₂.

El término “aminosulfonilo” indica un grupo -S(O)₂-NH₂.

El término “ciano” indica un grupo -C≡N.

El término “cicloalcoxi C₃₋₈” indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un cicloalquilo C₃₋₈.

El término “(cicloalcoxi C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi C₃₋₈.

El término “cicloalquilo C₃₋₈” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico significa un sistema de anillo formado por dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilos monocíclicos son el ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilos C₃₋₈ bicíclicos son el biciclo-[2.2.1]heptanilo o el biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo C₃₋₈ particular es el ciclopropilo.

El término “(cicloalquil C₃₋₈)-alcoxi C₁₋₆” indica un grupo alcoxi C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

El término “(cicloalquil C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

El término “(cicloalquil C₃₋₈)-carbonilamino” indica un grupo de la fórmula -NH-C(O)-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo C₃₋₈.

El término “haloalcoxi C₁₋₆” indica un grupo alcoxi C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Un ejemplo particular es el trifluormetoxi.

El término “halógeno” y “halo” se emplean indistintamente e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son el cloro y el flúor.

El término “haloalquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Un ejemplo particular es el trifluormetilo.

El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo saturado o parcialmente insaturado, monovalente, mono- o bicíclico, de 4 a 9 átomos en el anillo, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en dicho anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico significa que está formado por dos ciclos que tienen en común dos átomos, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o una cadena de uno o dos átomos. Los ejemplos de heterocicloalquilos saturados monocíclicos son el 4,5-dihidrooxazolilo, oxetanilo, azetidinilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahydro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahydro-piranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo y oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilos saturados bicíclicos 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 heterocicloalquilos parcialmente insaturados son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-

oxazolilo, tetra-hidropiridinilo o dihidropiranilo. Un ejemplo particular de grupo heterocicloalquilo es el tetrahidropiranilo.

El término “heterocicloalquil-alcoxi C_{1-6} ” indica un grupo alcoxi C_{1-6} , en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo heterocicloalquilo. Un ejemplo particular de heterociclo-alquil-alcoxi C_{1-6} es el tetrahidropiranil-alcoxi C_{1-6} , más en particular el tetrahidropiranilmetoxi.

El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “hidroxi-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Son ejemplos particulares el hidroximetilo y el hidroxietilo.

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

El término “fenoxi-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenoxi.

El término “fenil-alquenilo C_{2-6} ” indica un grupo alquenilo C_{2-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenilo. Un ejemplo particular de fenil-alquenilo C_{2-6} es el feniletenilo.

El término “fenil-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenilo. Son ejemplos particulares de fenil-alquilo C_{1-6} el fenilmetilo y el feniletilo.

El término “fenil-alquinilo C_{2-6} ” indica un grupo alquinilo C_{2-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo fenilo.

El término “piridinil-alquenilo C_{2-6} ” indica un grupo alquenilo C_{2-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo piridinilo.

El término “piridinil-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo piridinilo. Un ejemplo particular de piridinil-alquilo C_{1-6} es el piridinilmetilo, más en particular el 2-piridinilmetilo.

El término “piridinil-alquinilo C₂₋₆” indica un grupo alquinilo C₂₋₆, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo piridinilo.

El término “tiofenil-alquenilo C₂₋₆” indica un grupo alquenilo C₂₋₆, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo tiofenilo.

El término “tiofenil-alquilo C₁₋₆” indica un grupo alquilo C₁₋₆, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo tiofenilo.

El término “tiofenil-alquinilo C₂₋₆” indica un grupo alquinilo C₂₋₆, en el que uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo tiofenilo.

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 pivaloiloiximetilo. 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 ul significa microlitro y equivale al símbolo μl .

La abreviatura ug 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.

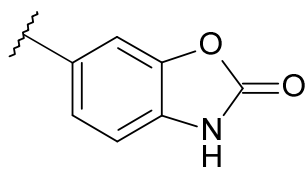
Una forma especial de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que:

R^1 es fenilo sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, fenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinil-alquinilo C_{2-6} sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C_{1-6} sustituido, tiofenil-alquenilo C_{2-6} sustituido o tiofenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, dichos fenilo sustituido, fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, fenil-alquinilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinil-alquinilo C_{2-6} sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C_{1-6} sustituido, tiofenil-alquenilo C_{2-6} sustituido y tiofenil-alquinilo C_{2-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

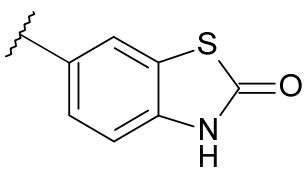
Y es un $-OC(O)-$ o $-C(O)-$;

W es $-C(O)-$, $-S(O)_2-$ o $-CR^6R^7-$;

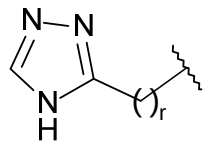
R^2 se elige entre los sistemas de anillo B, F, L, M, O, Z, AF, AG, AH, AJ, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU y AV:



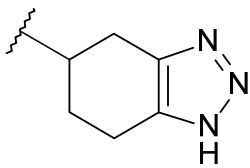
B



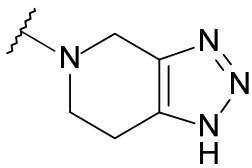
F



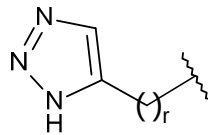
L



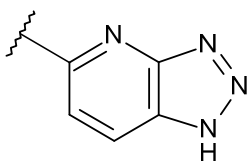
M



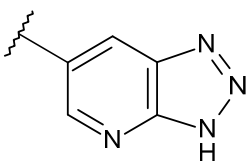
O



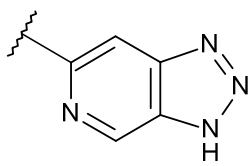
Z



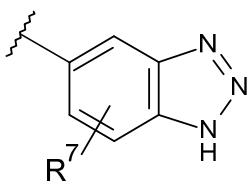
AF



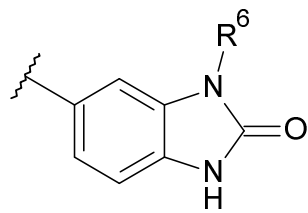
AG



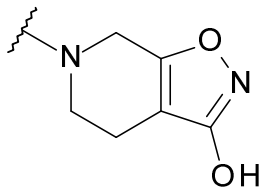
AH



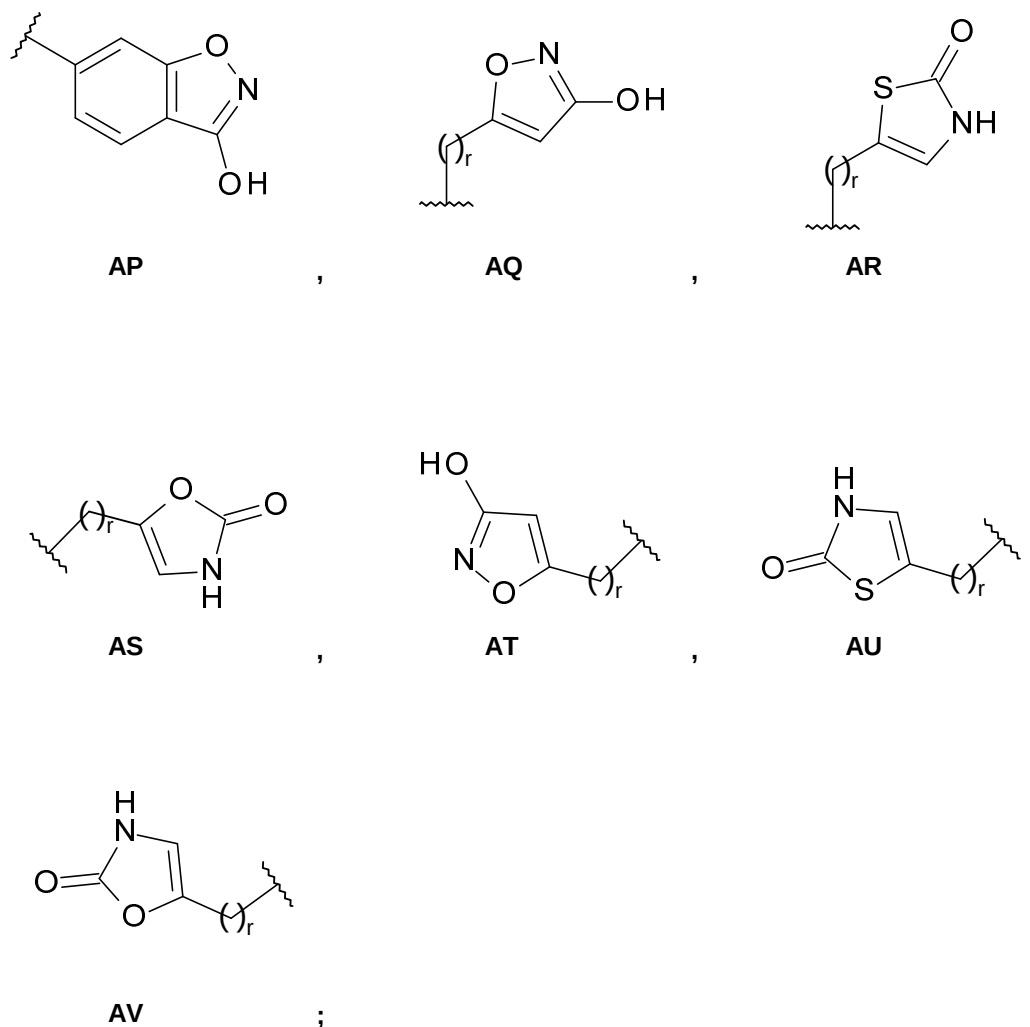
AJ



AN



AO



R^3 es halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxialquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-alcoxi C_{1-6} , ciclo-alcoxi C_{3-8} , (cicloalcoxi C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , alquilamino C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonilamino, (cicloalquil C_{3-8})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolilo, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} o heterocicloalquil-alcoxi C_{1-6} ;

R^4 y R^5 se eligen con independencia entre H, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , (alcoxi C_{1-6})-alquilo C_{1-6} , haloalcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , hidroxil-alquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-alcoxi C_{1-6} , cicloalcoxi C_{3-8} , (cicloalcoxi C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonil-amino, (cicloalquil C_{3-8})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolilo, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} y heterocicloalquil-alcoxi C_{1-6} ;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es H, alquilo C_{1-6} , halógeno, haloalquilo C_{1-6} o alcoxi C_{1-6} ;

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

r es el número 1, 2 ó 3;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

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

R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido y piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

Y es un -OC(O)- o -C(O)-;

W es -C(O)- o -CR⁶R⁷-;

R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, O, Z, AJ, AN, AO, AP, AW, AX, AY, AZ, B, BA, BB, BC y BD;

R^3 es haloalcoxi C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-alcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} o tetrahidropiranyl-alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^5 es H o halógeno;

R^6 es H o alquilo C_{1-6} ;

R^7 es H;

m, n p y q son el número 1;

r es el número 1;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

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

R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido y piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

Y es un -OC(O)- o -C(O)-;

W es -C(O)-;

R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, O, Z, AJ, AN y AO;

R^3 es haloalcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} o tetrahidropiranyl-alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^5 es H;

R^6 es alquilo C_{1-6} ;

R^7 es H;

m, n p y q son el número 1;

r es el número 1;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

Otra de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido y piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 .

Una forma especial de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es piridinilo o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido por R^3 , R^4 y R^5 .

Una forma especial de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que Y es $-OC(O)-$.

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, O, Z, AJ, AN, AO, AP, AW, AX, AY, AZ, B, BA, BB, BC y BD.

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, O, Z, AJ, AN y AO.

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

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es haloalcoxi C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-alcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} o tetrahidropiranil-alcoxi C_{1-6} .

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es haloalcoxi C_{1-6} , (alquil C_{1-6})-carbonilamino, (alquil C_{1-6})-tetrazolil-alquilo C_{1-6} o tetrahidropiranil-alcoxi C_{1-6} .

Una forma especial de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es (alquil C_{1-6})-carbonilamino o tetrahidropiranil-alcoxi C_{1-6} .

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es H, halógeno, haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .

Una forma especial de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} .

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^5 es H o halógeno.

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

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es H o alquilo C_{1-6} .

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^6 es alquilo C_{1-6} .

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

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que m, n p y q son el número 1.

Otra forma de ejecución de la presente invención proporciona compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que r es el número 1.

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

R^1 es piridinilo o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 ;

Y es un $-OC(O)-$;

W es $-C(O)-$;

R^2 se elige entre los sistemas de anillo M, AJ y AO;

R^3 es (alquil C_{1-6})-carbonilamino o tetrahidropiranyl-alcoxi C_{1-6} ;

R^4 es haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ;
 R^5 es H;
 R^7 es H;
 m, n p y q son el número 1;
 r es el número 1;
 y las sales farmacéuticamente aceptables.

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

2-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]-metilo;
 6-(5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
 [2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
 [2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
 2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo;
 5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)-bencilo;
 1-[5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluorometil)fenil]propan-1-ona;
 6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,5,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo;
 2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo;
 [2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;
 [2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
 2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)iso-nicotinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo; y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-hidroxi-1,2-benzoxazol-6-il)metanona;

6-[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona;

1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]piperidina-4-sulfonamida;

2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo;

7-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-2,5,6,8-tetrahydro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]pirazin-3-ona;

6-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-2,5,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]piridazin-1-ona;

[2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

1-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]propan-1-ona;

[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-3-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-6,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

7-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo[1,5-a]pirazina-1,3-diona;

[2-(ciclohexilmetoxi)-6-ciclopropilpiridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-carbonil]-piperidina-4-sulfonamida;

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il]metanona;

6-[[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;

1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-4-fluor-piperidina-4-sulfonamida;

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-metanona;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;

2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo;

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-metanona;

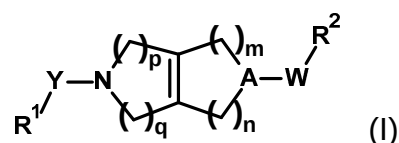
y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

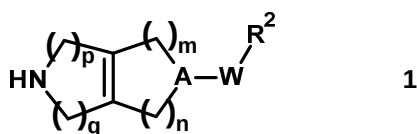
La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se presentan en los siguientes esquemas generales. Los expertos en

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):



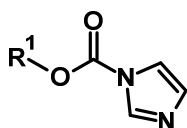
Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir del compuesto previo amina 1 y los reactivos apropiados aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.



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), en la que Y 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'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 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 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-(dimetilamino)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), en la que Y es -C(O)- . La reacción se lleva a cabo en un disolvente de 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 .

Como alternativa se hace reaccionar la amina 1 con un éster cloroformiato apropiado de la fórmula $R^1-O-C(O)-Cl$ (4), o con un éster imidazol-1-carboxilato de la fórmula (3), formándose un compuesto de la fórmula (I), en la que Y es $-OC(O)-$.



5

La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p. ej. la trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato potásico, carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o de la mezcla de disolventes.

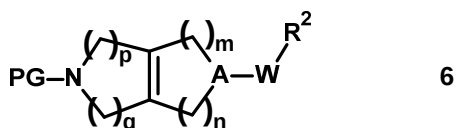
Los ésteres cloroformiato 4 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse a partir del alcohol correspondiente de la fórmula R^1-OH , por reacción con fosgeno o con un equivalente de fosgeno (p. ej. difosgeno, trifosgeno), del modo descrito en la bibliografía técnica.

Los ésteres imidazol-1-carboxilato 5 se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes de la fórmula R^1-OH , por reacción con el 1,1'-carbonildiimidazol. La reacción se lleva a cabo a temperatura ambiente, en un disolvente de tipo diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Los ésteres imidazol-1-carboxilato 5 normalmente no se aíslan, sino que se hacen reaccionar directamente con las aminas 1 del modo descrito previamente.

Los alcoholes de la fórmula R^1-OH son productos comerciales o compuestos que pueden producirse por los métodos aquí descritos o ya conocidos de química orgánica.

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

Las aminas de la fórmula general 1 se obtienen a partir de compuestos previos 6 debidamente protegidos.

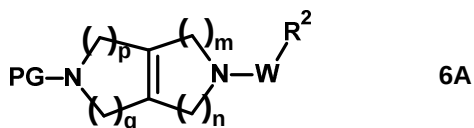


Los grupos protectores (PG) adecuados son el tert-butoxicarbonilo o el benciloxicarbonilo. La desprotección de los compuestos intermedios 6 puede llevarse a cabo aplicando métodos y reactivos ya conocidos en química orgánica.

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

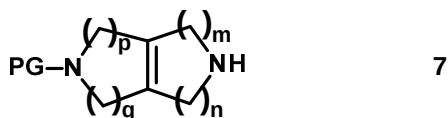
Como alternativa, en el caso, en el que el PG sea el tert-butoxicarbonilo, la desprotección puede llevarse a cabo en presencia de un ácido adecuado, p. ej. ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente de tipo agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y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

Los compuestos intermedios 6, en los que A es N, se representan con la estructura general 6A.



PG es un grupo protector apropiado, p. ej. el tert-butoxicarbonilo o el benciloxicarbonilo.

Los compuestos intermedios 6A pueden obtenerse a partir de compuestos previos amina de la fórmula general 7 por reacción con reactivos apropiados, aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo se hace reaccionar el compuesto 7 con agentes alquilantes de la fórmula general $X-CR^6R^7-R^2$ (8), en la que X es un grupo saliente, por ejemplo el Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , formándose el compuesto 6A, en el que W es $-CR^6R^7-$. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente de tipo tetrahidrofurano o N,N-

dimetilformamida, en presencia de una base, p. ej. la trietilamina o el carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

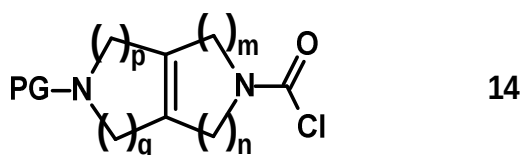
Como alternativa, para los compuestos de la fórmula 6A, en la que W sea $-CR^6R^7-$, R^6 sea hidrógeno, alquilo o ciclo-alquilo y R^7 sea H, se hace reaccionar la amina 7 con aldehídos o cetonas de la fórmula general $R^6-C(O)-R^2$ (9) en una reacción de aminación reductora, formándose el compuesto 6A. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, p. ej. el borhidruro sódico o el tri-acetoxiborhidruro sódico, en un disolvente de 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 7 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula R^2-COOH (10), formándose los compuestos de la fórmula 6A, 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'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 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 hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 7 con un cloruro de sulfonilo adecuado de la fórmula R^2-SO_2Cl (11), formándose los compuestos de la fórmula 6A, en la que W es $-S(O_2)-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo el 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.

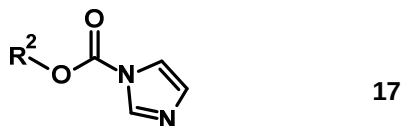
Como alternativa se hace reaccionar la amina 7 con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de la fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (12), para formar compuestos de la fórmula 6A, en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$ o con un isocianato de la fórmula R^2-NCO (13), para formar compuestos de la fórmula 6A, en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$ y R^{10} es H.

Como alternativa puede hacerse reaccionar la amina 7 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno o trifosgeno), en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina), en un disolvente de tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para formar la correspondiente N-(clorocarbonil)-amina de la fórmula 14, que a continuación se hace reaccionar con una amina de la fórmula $\text{HN}(\text{R}^{10})\text{R}^2$ (15), en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, para formar los compuestos de la fórmula 6A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$.



Como alternativa puede hacerse reaccionar la amina 7 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno o trifosgeno), en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina), en un disolvente de tipo diclorometano o tetrahidrofurano, para formar la correspondiente N-(clorocarbonil)-amina de la fórmula 14, que a continuación se hace reaccionar con las aminas de las fórmulas H-O, H-AO, H-AX, H-AY, H-AZ, H-BA, H-BB, H-BC o H-BD, en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente de tipo diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, para formar los compuestos de la fórmula 6A, en la que W es $-\text{C}(\text{O})-$ y R^2 es O, AO, AX, AY, AZ, BA, BB, BC o BD.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 7 con un éster cloroformiato apropiado de la fórmula $\text{R}^2-\text{O}-\text{C}(\text{O})-\text{Cl}$ (16), o con un éster imidazol-1-carboxilato (17), formándose un compuesto de la fórmula 6A, en la que W es $-\text{OC}(\text{O})-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo el acetonitrilo o la 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 16 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. el difosgeno o el trifosgeno) del modo aquí descrito o del modo descrito en la bibliografía técnica.

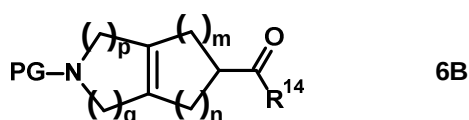
Los imidazol-1-carboxilatos 17 pueden obtenerse a partir de los alcoholes correspondientes de la fórmula R^2-OH , por reacción con el 1,1'-carbonildiimidazol del modo aquí descrito o del modo descrito en la bibliografía técnica.

Las N-(clorocarbonil)aminas 12 se sintetizan a partir de las aminas correspondientes 15 por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) del modo descrito en la bibliografía técnica.

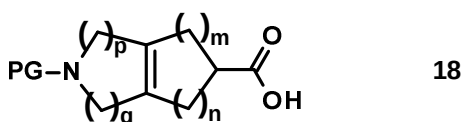
Los isocianatos 13 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse a partir de las aminas correspondientes de la fórmula R^2-NH_2 por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) del modo descrito en la bibliografía técnica.

Las aminas 7, los agentes alquilantes 8, los aldehídos y las cetonas 9, los ácidos carboxílicos 10, los cloruros de sulfonilo 11 y las aminas 15 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse con arreglo a un método aquí descrito o descrito en la bibliografía técnica.

Los carbamatos 6, en los que A es CH y W es $-C(O)-N(R^{10})$, se representan con la fórmula general 6B, en la que R^{14} es $N(R^{10})R^2$. Los carbamatos 6, en los que A es CH, W es $-C(O)-$ y R^2 es O o AO se representan también con la fórmula general 6B, en la que R^{14} es O, AO, AX, AY, AZ, BA, BB, BC o BD.



La amida 6B se obtiene a partir del ácido carboxílico 18 por una reacción de condensación con una amina de la fórmula $HN(R^{10})R^2$ (15), H-O, H-AO, H-AX, H-AY, H-AZ, H-BA, H-BB, H-BC o H-BD.

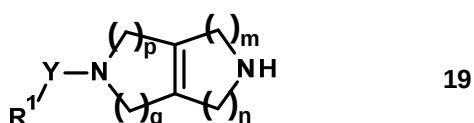


La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes

apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Los ácidos carboxílicos 18 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo descrito en la bibliografía técnica.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N, pueden obtenerse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula general 19 por reacción con reactivos apropiados y aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo se hace reaccionar una amina de la fórmula 19 con agentes alquilantes de la fórmula general $X-CR^6R^7-R^2$ (8), en la que X es un grupo saliente del tipo Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N y W es $-CR^6R^7-$. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente del tipo tetrahidrofurano o N,N-dimetil-formamida, 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 19 con aldehídos o cetonas de la fórmula general $R^6-C(O)-R^2$ (9) en una reacción de aminación reductora, formándose el compuesto de la fórmula (I), en la que A es N, W es $-CR^6R^7-$, R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^7 es H. Esta reacción se lleva a cabo en presencia de un agente reductor adecuado, p. ej. el borhidruro sódico o el triacetoxiborhidruro sódico, en un disolvente de 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 19 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula R^2-COOH (10), formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N y W es $-C(O)-$. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 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, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

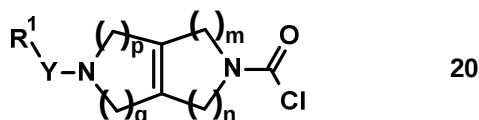
Como alternativa se hace reaccionar la amina 19 con un cloruro de sulfonilo adecuado de la fórmula R^2-SO_2Cl (11), formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que A es N y W es $-S(O_2)-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo el diclorometano, tetrahidrofurano, 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 19 con una N-(clorocarbonil)-amina adecuada de la fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (12), formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$, o con una isocianato de la fórmula R^2-NCO (13), formándose 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 adecuado, p. ej. acetonitrilo o N,N-dimetil-formamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. la diisopropiletilamina o la trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

Como alternativa se hace reaccionar la amina 19 con un cloroformiato adecuado de la fórmula $R^2-O-C(O)-Cl$ (16) con un éster imidazol-1-carboxilato (17), formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-O-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, p. ej. el acetonitrilo o la N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, p. ej. la diisopropiletilamina o la trietilamina, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

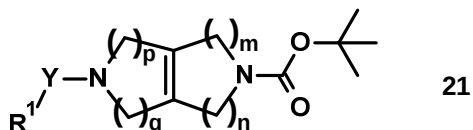
Como alternativa se hace reaccionar la amina 19 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina) en un disolvente del tipo diclorometano o tetrahidrofurano, obteniéndose la correspondiente N-(clorocarbonil)-amina de la fórmula 20, que después se hace reaccionar con una amina de la fórmula $HN(R^{10})R^2$ (15), en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropilamina, en un disolvente del tipo

diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-\text{C}(\text{O})-\text{NR}^{10}-$.

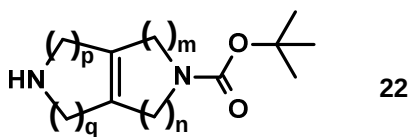


Como alternativa se hace reaccionar la amina 19 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (p. ej. piridina, trietilamina) en un disolvente de tipo diclorometano o tetrahidrofurano para obtener la correspondiente N-(clorocarbonil)-amina de la fórmula 20, que después se hace reaccionar con aminas de la fórmula H-O, H-AO, H-AX, H-AY, H-AZ, H-BA, H-BB, H-BC o H-BD en presencia de una base, por ejemplo la trietilamina o la diisopropiletilamina, en un disolvente del tipo dicloro-metano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que R^2 es $-\text{C}(\text{O})-$ y R es O, AO, AX, AY, AZ, BA, BB, BC o BD.

Las aminas 19 pueden sintetizarse a partir de sus derivados carbamato de tert-butilo de la fórmula 21 por desprotección del carbamato. La desprotección puede efectuarse en presencia de un ácido adecuado, p. ej. 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 carbamatos de tert-butilo 21 pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula 22 y los reactivos apropiados, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.



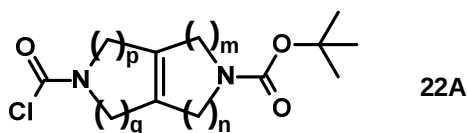
Por ejemplo se hace reaccionar la amina 22 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula R^1-COOH (2), formándose los compuestos de la fórmula 21, en la que Y es $-\text{C}(\text{O})-$. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, la N,N'-d ciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 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 hexafluorofosfato de bromo-tris-

pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

La amina 22 puede hacerse reaccionar con reactivos acilantes adecuados, por ejemplo los cloruros de acilo de la fórmula $\text{R}^1\text{--COCl}$ (3) para generar los compuestos de la fórmula 21, en la que Y es --C(O)-- . La reacción se lleva a cabo 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 .

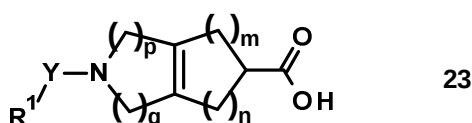
Como alternativa se hace reaccionar la amina 22 con un éster cloroformiato apropiado de la fórmula $\text{R}^1\text{--O--C(O)--Cl}$ (4), o con un éster imidazol-1-carboxilato de la fórmula 5, formándose un compuesto de la fórmula 21, en la que Y es --OC(O)-- . La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por ejemplo el 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 de la mezcla de disolventes.

Como alternativa puede hacerse reaccionar la amina 22 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. el trifosgeno) para formar la correspondiente N-clorocarbonil-amina 22A, en presencia de una base (p. ej. piridina), en un disolvente idóneo, p. ej. el diclorometano, a una temperatura entre -78°C y $+20^{\circ}\text{C}$. Después se hace reaccionar la N-clorocarbonilamina 22A con un alcohol de la fórmula $\text{R}^1\text{--OH}$, formándose un compuesto de la fórmula 21, en la que Y es --OC(O)-- . Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo (p. ej. acetonitrilo o diclorometano), en presencia de una base adecuada (p. ej. hidruro sódico, piridina o 2-tert-butylimino-2-diethylamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina fijada sobre poliestireno), a una temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.



Las aminas de la fórmula 22 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo aquí descrito o por un método descrito 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 de ácidos carboxílicos de la fórmula general 23 por reacción con reactivos amina apropiados de la fórmula general $HN(R^{10})R^2$ (15). De igual manera, los compuestos de la fórmula (I), en la que A es CH, W es C(O) y R^2 es O, AO, AX, AY, AZ, BA, BB, BC o BD pueden obtenerse a partir de compuestos previos de ácidos carboxílicos de la fórmula general 19 por reacción con reactivos amina apropiados de la fórmula general H-O, H-AO, H-AX, H-AY, H-AZ, H-BA, H-BB, H-BC o H-BD aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



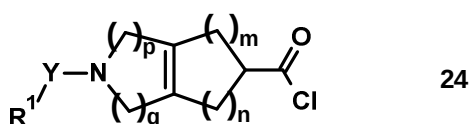
La reacción se lleva a cabo por ejemplo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Los compuestos de la fórmula (I), en la que A es CH y W es $-C(O)-O-$, pueden obtenerse a partir de los compuestos previos de ácidos carboxílicos de la fórmula general 23 por reacción con alcoholes apropiados de la fórmula general R^2-OH aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.

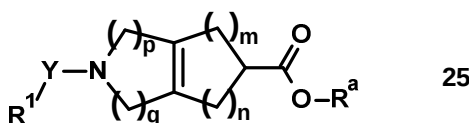
La reacción se lleva a cabo por ejemplo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexa-fluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametil-uronio, el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos, tales como el diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos,

a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

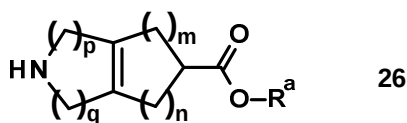
Como alternativa se puede efectuar la reacción en dos pasos, en ellos se convierte en primer lugar el ácido carboxílico 19 en el cloruro de ácido 24 aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica, p. ej. el cloruro de tionilo o el cloruro de oxalilo. Después se hace reaccionar el cloruro de ácido 24 con el alcohol $\text{R}^2\text{-OH}$ en un disolvente apropiado, p. ej. diclorometano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador, p. ej. piridina o 4-(dimetilamino)piridina, a una temperatura entre -40°C y $+100^{\circ}\text{C}$.



Los ácidos carboxílicos 23 pueden obtenerse a partir de los compuestos previos ésteres correspondientes 25, en los que R^a es un alquilo inferior, p. ej. metilo o etilo, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de 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°C y 100°C .



Los compuestos de la fórmula 25 pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula 26 y los reactivos apropiados, aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



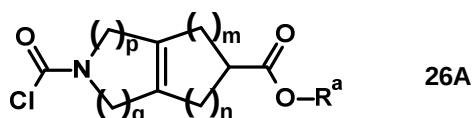
Por ejemplo se hace reaccionar la amina 21 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula $\text{R}^1\text{-COOH}$ (2) formándose los compuestos 25, en los que Y es $-\text{C(=O)}-$. La reacción se lleva a cabo por ejemplo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, 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-pirrolidinofosfonio, en disolventes apróticos, tales como el diclorometano,

tetrahidrofurano, N,N-dimetil-formamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, a una temperatura entre -40°C y 80°C , en presencia o ausencia de una base, por ejemplo trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

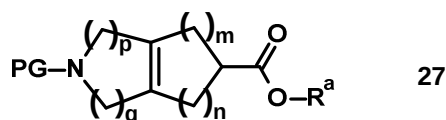
La amina 25 puede hacerse reaccionar también con reactivos acilantes adecuados, por ejemplo los cloruros de acilo de la fórmula $\text{R}^1\text{-COCl}$ (3), para formar los compuestos de la fórmula 26, en la que Y es $-\text{C}(\text{O})-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente, por ejemplo el diclorometano, tetra-hidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base del tipo trietilamina o 4-metilmorfolina, a una temperatura comprendida entre 0°C y 80°C .

Como alternativa se hace reaccionar la amina 26 con un éster cloroformiato apropiado de la fórmula $\text{R}^1\text{-O-C}(\text{O})\text{-Cl}$ (4) o con un éster imidazol-1-carboxilato de la fórmula 5, formándose los compuestos de la fórmula 25, en la que Y es $-\text{OC}(\text{O})-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente apropiado, por ejemplo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, p. ej. la trietilamina, la diisopropiletilamina, la piridina, el hidrogenocarbonato potásico, el carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y el punto de ebullición del disolvente o la mezcla de disolventes.

Como alternativa puede hacerse reaccionar la amina 26 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. el trifosgeno) para formar la correspondiente N-clorocarbonil-amina 26A, en presencia de una base (p. ej. piridina), en un disolvente idóneo, p. ej. el diclorometano, a una temperatura entre -78°C y $+20^{\circ}\text{C}$. Después se hace reaccionar la N-clorocarbonilamina 26A con un alcohol de la fórmula $\text{R}^1\text{-OH}$, formándose un compuesto de la fórmula 25, en la que Y es $-\text{OC}(\text{O})-$. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente idóneo (p. ej. acetonitrilo o diclorometano), en presencia de una base adecuada (p. ej. hidruro sódico, piridina o 2-tert-butilimino-2-dietilamino-1,3-dimetilperhidro-1,3,2-diaza-fosforina fijada sobre poliestireno), a una temperatura entre 20°C y el punto de ebullición del disolvente.



Las aminas de la fórmula general 26 se sintetizan a partir de los compuestos previos 27 debidamente protegidos.



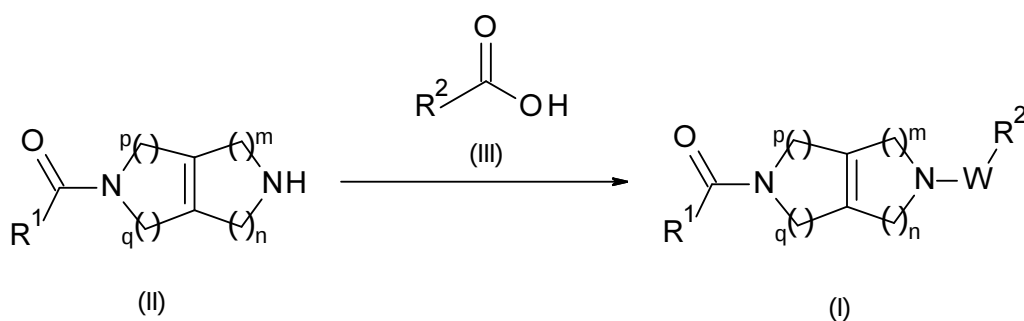
Los grupos protectores (PG) adecuados son el tert-butoxicarbonilo y el benciloxycarbonilo. La desprotección de los compuestos intermedios 27 puede realizarse aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica.

Por ejemplo, en el caso de que el PG sea el benciloxycarbonilo, la desprotección puede llevarse a cabo por hidrogenación con una presión de hidrógeno 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 del tipo metanol o etanol.

Como alternativa, en el caso de que el PG sea el tert-butoxicarbonilo, la desprotección puede llevarse a cabo 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 27, en los que R^a es metilo o etilo, se obtienen a partir de los ácidos carboxílicos 18, aplicando métodos y empleando reactivos ya conocidos de química orgánica. Por ejemplo, se alquila el compuesto 18 con yoduro de metilo o con bromuro de etilo en presencia de una base, p. ej. el carbonato potásico, en un disolvente del tipo N,N-dimetilformamida, entre -20°C y +30°C, formándose los ésteres de metilo o de etilo 27, respectivamente.

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) con un compuesto de la fórmula (III):



en las que R^1 , R^2 , m, n, p y q tienen los significados definidos previamente y W es -C(O)-.

En particular, en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, el hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, el hexa-fluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetra-metiluronio o el hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en particular el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente aprótico del tipo diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o mezclas de los mismos, en especial N,N-dimetilformamida, en presencia o ausencia de una base, por ejemplo la trietilamina, diiso-propiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)-piridina, sobre todo en presencia de 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -78°C y la temperatura de reflujo, en especial entre -10°C y la 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.

Una forma particular de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o la profilaxis de estados patológicos oculares, en particular del glaucoma.

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 oculares, en particular del glaucoma.

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

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 microalbuminuria, la albuminuria y la proteinuria, la glomerulosclerosis con expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa (en particular la nefropatía diabética y la amiloidosis), la trombosis focal de capilares glomerulares (en particular las microangiopatías trombóticas), la necrosis fibrinoide global, las lesiones isquémicas, la nefrosclerosis maligna (por ejemplo la retracción isquémica, la reducción del riego sanguíneo renal y la arteriopatía renal), el hinchamiento y la proliferación de células intra-capilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (medias lunas o “crescents”), al igual que en entidades de nefritis glomerular, la esclerosis glomerular segmental focal, la nefropatía por IgA, las vasculitis / enfermedades sistémicas y el rechazo agudo o crónico de trasplante renal.

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

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

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

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

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

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

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

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 húmeda y seca debida a la vejez (AMD), 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.

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

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 X-tremeGENE 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 Ultrac-Pilot Open Channel PES de 0,2 μm (Whatman) y después se concentra a 1 litro a través de un filtro de tipo Ultrac-Pilot Screen Channel PES con MWCO de 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC se añade el NiSO_4 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 BICINE 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-fosforilo)-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 NaN₃), se diluye hasta 1,4 – 2,5x de la concentración final en tampón de ensayo;
solución de sustrato MR121: se diluye la solución patrón de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 µM en DMSO), hasta 2 – 5x de la concentración final en tampón de ensayo.

Se introducen los compuestos a ensayar (solución patrón 10 mM en DMSO, 8 µl) en placas de muestra de 384 hoyos (Corning Costar nº 3655) y se diluyen con 8 µl de DMSO. Se efectúan diluciones en serie transfiriendo 8 µl de la solución de compuesto a la fila siguiente hasta llegar a la fila O. Se mezclan las soluciones de compuesto y de control cinco veces y se transfieren 2 µl were a las placas de ensayo de 384 hoyos (Corning Costar nº 3702). Después se añaden 15 µl de una solución 41,7 nM de ATX (concentración final: 30 nM), se mezclan cinco veces y se incuban a 30°C durante 15 minutos. Se añaden 10 µl de la solución de sustrato MR121 (concentración final: 1 µM), se mezclan 30 veces y se incuban a 30°C durante 15 minutos. Se mide la fluorescencia cada 2 minutos durante 1 hora (lector del tipo Perkin Elmer plate:vision multimode reader); intensidad de la luz: 2,5%; tiempo de exposición: 1,4 s, filtro: Fluo_630/690 nm) y a partir de estas lecturas se calculan los valores de las IC₅₀.

ej.	ATX IC50 (µM)	ej.	ATX IC50 (µM)
1.00	0,007	2.06	0,005
1.01	0,008	2.07	0,005
1.02	0,005	2.08	0,01
1.03	0,005	2.09	0,01
1.04	0,008	2.10	0,009
1.05	0,003	2.11	0,012
1.06	0,011	2.12	0,441
1.07	0,017	2.13	0,097
2.00	0,005	2.14	0,122
2.01	0,001	2.15	0,001
2.02	0,006	4.00	0,011
2.03	0,128	4.01	0,01
1.08	0,007	5.00	0,001
1.09	0,004	6.00	0,003
1.10	0,013	7.00	0,005

ej.	ATX IC50 (μM)	ej.	ATX IC50 (μM)
2.04	0,0055	3.00	0,036
2.05	0,007		

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 IC₅₀ 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 inyectables estériles).

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, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Como adyuvantes de tales 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 políoles líquidos, etc.

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

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

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

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

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse en función de los requisitos individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral podría ser apropiada una dosis diaria de aprox. 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p. ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 subdosis individuales, que pueden contener, por ejemplo, la misma cantidad. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener del 0,001% al 15% en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede situarse entre 0,1 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

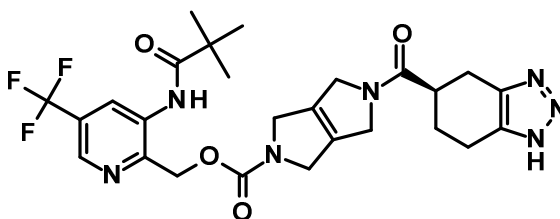
Todos los compuestos de los ejemplos y los compuestos intermedios se obtienen en atmósfera de nitrógeno, si no se indica otra cosa.

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

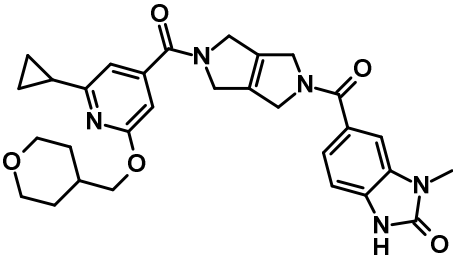
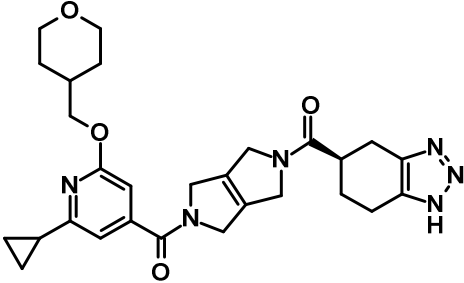
2-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]-metilo

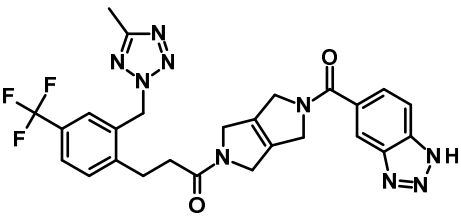
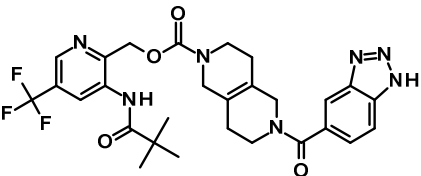
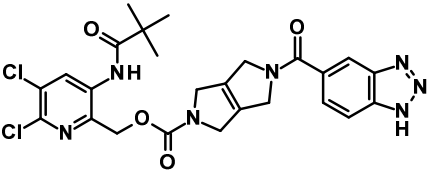


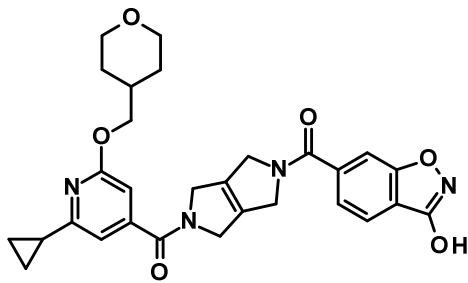
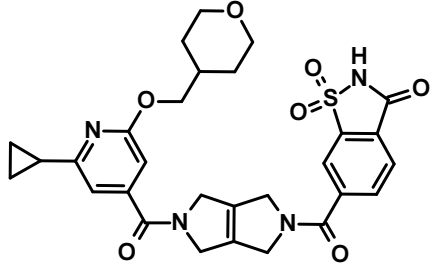
A una solución del clorhidrato del 3,4,5,6-tetra-hidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4; 50 mg, 111 μ moles), la 4-metilmorfolina (56,3 mg, 557 μ moles) y el ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 1588500-12-2; 18,6 mg, 111 μ moles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (42,4 mg, 111 μ moles). Se agita la solución transparente de color amarillo a temperatura ambiente, pasadas 18 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y una mezcla 4:1 de acetato de etilo y 2-metiltetrahidrofurano. Se extrae la fase orgánica con una solución acuosa sat. de cloruro amónico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (46 mg, 74%). Espuma blanca, EM: 562,3 (M+H)⁺.

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen de modo similar al ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-

carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo por una amina apropiada y el ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico por otro ácido carboxílico apropiado.

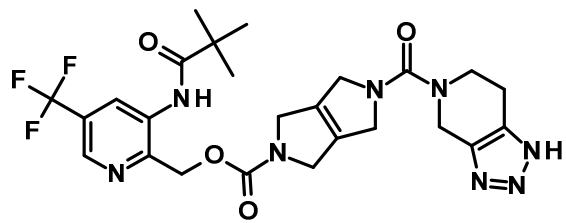
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.01	6-(5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotinoil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-3,4-c)-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / ácido 3-metil-2-oxo-2,3-dihidro-1H-benzo[d]imidazol-5-carboxílico (CAS-RN 863564-77-6)	544,2 (M+H) ⁺
1.02	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-3,4-c)-pirrol-2-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-3,4-c)-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 1588500-12-2)	519,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.06	1-[5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol-3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]propan-1-ona 	3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)-metil]-4-(trifluormetil)fenil]-1-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-3,4-c]pirrol-5-il)propan-1-ona (compuesto intermedio 3) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	552,3 (M+H)⁺
1.07	6-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,5,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6,7,8-hexa-hidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.01) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]-triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	586,4 (M+H)⁺
1.08	2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol-3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]-metilo 	clorhidrato del 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-piridin-2-il]metilo (compuesto intermedio 4.03) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	558,2 (M+H)⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.09	[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(3-hidroxi-1,2-benzoxazol-6-il)-metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / ácido 3-hidroxi-1,2-benzoxazol-6-carboxílico (CAS-RN1553280-76-4)	531,3 (M+H) ⁺
1.10	6-[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-1,1-dioxo-1,2-benzotiazol-3-ona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / ácido 1,1,3-trioxo-1,2-benzotiazol-6-carboxílico (CAS-RN 90779-46-7)	579,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 2

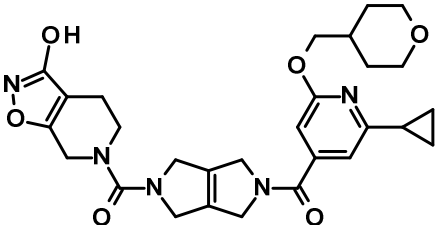
2-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluorometil)piridin-2-il]metilo

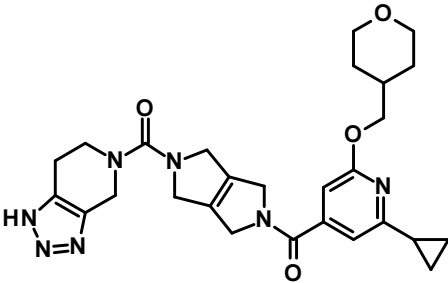
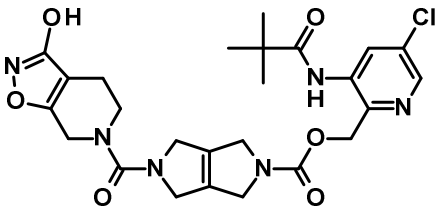
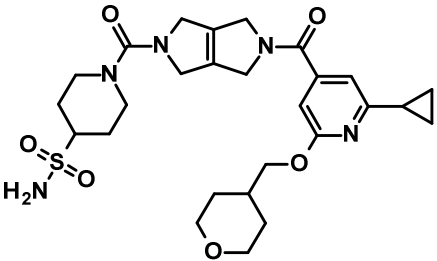


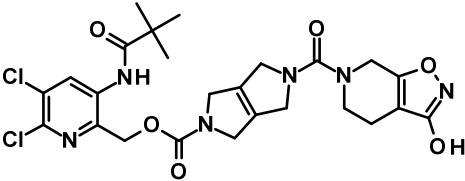
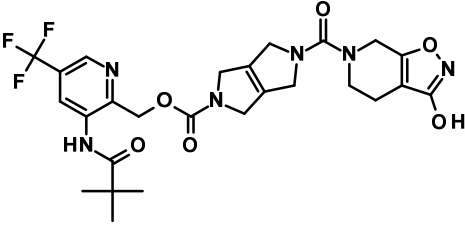
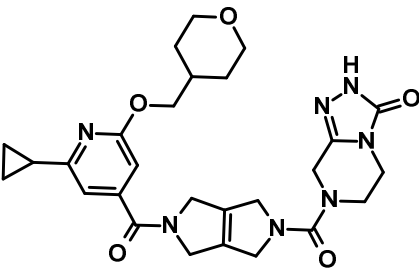
A una solución ligeramente amarilla del diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-

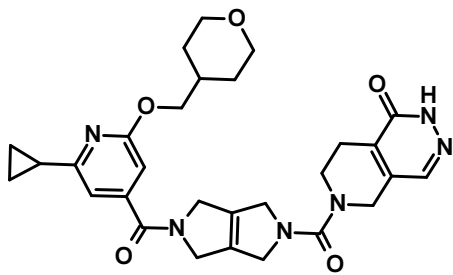
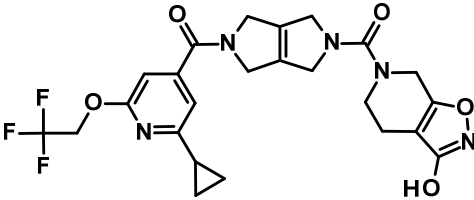
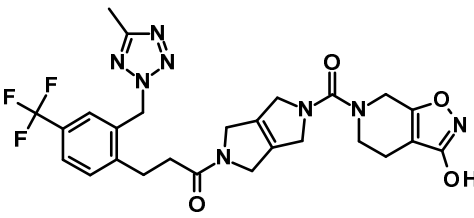
il)metilo (compuesto intermedio 4; 75 mg, 139 µmoles) y piridina (66 mg, 834 µmoles) en diclorometano (2 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de trifosgeno (18,6 mg, 62,6 µmoles) en diclorometano (2 ml). Pasados 30 min se retira el baño de hielo y después de 2 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano (2 ml) y se añade a una solución de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 18,2 mg, 139 µmoles) y N,N-diisopropiletilamina (53,9 mg, 417 µmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Después de 15 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y una mezcla 4:1 de acetato de etilo y 2-metiltetrahidrofurano. Se extrae la fase orgánica con una solución acuosa sat. de cloruro amónico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (37 mg, 47%). Espuma amarilla, EM: 563,2 (M+H)⁺.

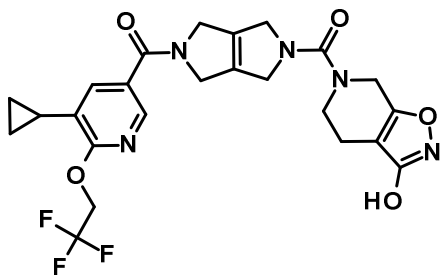
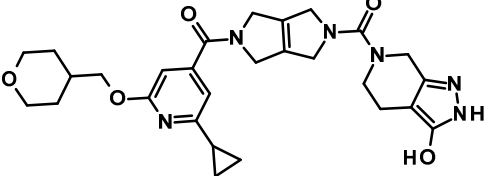
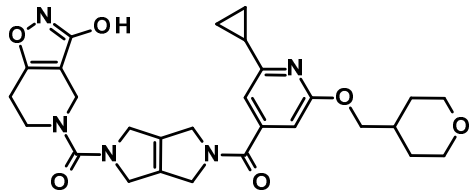
Los compuestos siguientes se obtienen de modo similar al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo por una amina 1 apropiada y la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina por una amina 2 apropiada.

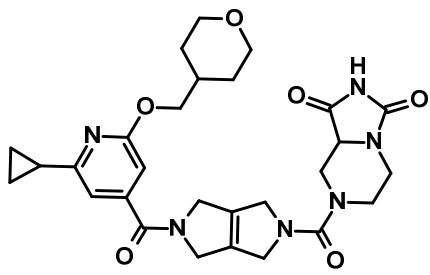
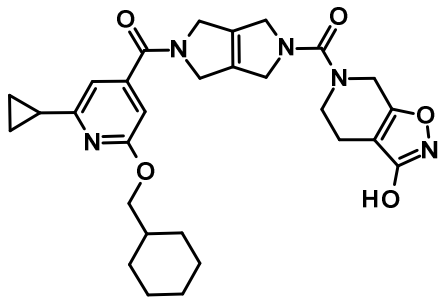
ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
2.01	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	536,2 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
2.02	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3)	520,3 (M+H) ⁺
2.03	2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]-oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo 	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrol-5-carboxilato de (5-cloro-3-pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	545,3 (M+H) ⁺
2.04	1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-carbonil]piperidina-4-sulfonamida 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / clorhidrato de la piperidina-4-sulfonamida (CAS-RN 1251923-46-2)	560,3 (M+H) ⁺
2.05	2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]-oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-	clorhidrato del 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-	577,2 (M-H)-

ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
	c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo 	3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-piridin-2-il]metilo (compuesto intermedio 4.03) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]-piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	
2.06	2-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]-oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	579,2 (M+H)⁺
2.07	7-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-2,5,6,8-tetrahidro-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-3-ona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 5,6,7,8-tetrahidro-2H-[1,2,4]-triazolo[4,3-a]pirazin-3-ona (CAS-RN 914654-93-6)	535,3 (M+H)⁺

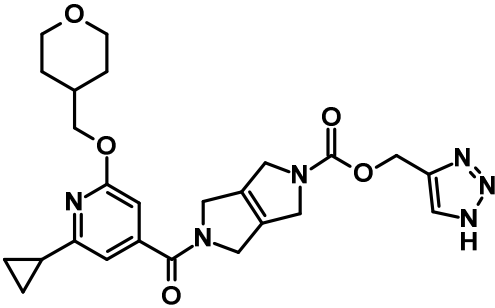
ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
2.08	6-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-2,5,7,8-tetrahidropirido[3,4-d]piridazin-1-ona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 5,6,7,8-tetrahidro-2H-pirido-[3,4-d]piridazin-1-ona(CAS-RN 1443292-30-5)	547,3 (M+H) ⁺
2.09	[2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 3.01) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	520,2 (M+H) ⁺
2.10	1-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]-oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]propan-1-ona 	3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)-metil]-4-(trifluormetil)fenil]-1-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo-[3,4-c]pirrol-5-il)propan-1-ona (compuesto intermedio 3) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	573,2 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
2.11	[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)-piridin-3-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoksi)piridin-3-il]-(2,3,4,6-tetra-hidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 3.02) / 4,5,6,7-tetra-hidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	520,2 (M+H) ⁺
2.12	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-2,4,5,7-tetrahidropirazolo[3,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 4,5,6,7-tetrahidro-2H-pirazolo-[3,4-c]piridin-3-ol (CAS-RN 725203-02-1)	535,3 (M+H) ⁺
2.13	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-6,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2]oxazolo-[4,5-c]piridin-3-ol(CAS-RN 53602-00-9)	536,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina 1 / amina 2	EM, m/e
2.14	7-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-5,6,8,8a-tetrahidroimidazo-[1,5-a]pirazina-1,3-diona 	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2) / clorhidrato de la 6,7,8,8a-tetrahidro-5H-imidazo[1,5-a]-pirazina-1,3-diona (CAS-RN 1375909-46-8)	551,3 (M+H) ⁺
2.15	[2-(ciclohexilmetoxi)-6-ciclopropilpiridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	[2-(ciclohexilmetoxi)-6-ciclopropilpiridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.01) / 4,5,6,7-tetrahidro-isoxazolo[5,4-c]piridin-3(2H)-ona (CAS-RN 64603-91-4)	534,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 3

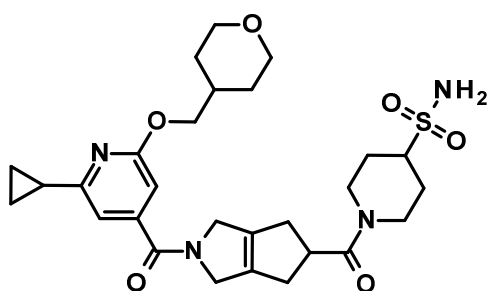
5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)-isonicotinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metilo



A una solución del (1-tritil-1H-1,2,3-triazol-4-il)-metanol (CAS-RN 88529-86-6; 46,2 mg, 135 μ moles) en aceto-nitrilo (3 ml) se le añade el 1,1'-carbonildiimidazol (21,9 mg, 135 μ moles). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 2 h, después se le añaden la trietilamina (68,5 mg, 677 μ moles) y la (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)piridin-4-il)(5,6-dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H,3H,4H)-il)metanona (compuesto intermedio 2; 50 mg, 135 μ moles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h. Después de enfriar se añade el ácido trifluor-acético (309 mg, 2,71 mmoles), pasadas 3 h se concentra la mezcla reaccionante y se reparte el residuo entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de cloruro amónico. 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 una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (11 mg, 16%). Sólido blanco, EM: 495,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 4

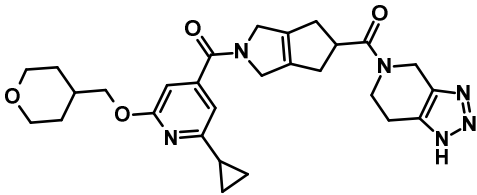
1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-3,4,5,6-tetrahydro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-carbonil]piperidina-4-sulfonamida



A una solución del clorhidrato de la 1-(1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-carbonil)piperidina-4-sulfonamida (compuesto intermedio 5; 52 mg, 155 μ moles), la 4-metilmorfolina (94 mg, 929 μ moles) y el ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (CAS-RN 1810776-23-8; 42,9 mg, 155 μ moles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (58,9 mg, 155 μ moles). Se agita la solución transparente de color amarillo a temperatura ambiente y después de 39 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y diclorometano. Se extrae la fase orgánica con una solución acuosa sat. de cloruro amónico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (84 mg, 97%). Espuma blanca, EM: 559,3 (M+H)⁺.

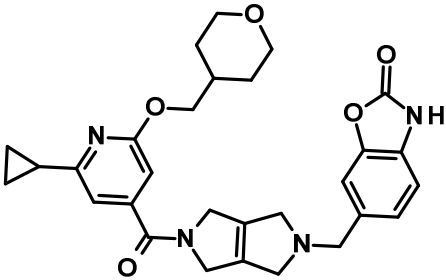
El compuesto del ejemplo siguiente se obtiene de modo similar al ejemplo 4, reemplazando el clorhidrato de la 1-(1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-carbonil)-piperidina-4-sulfonamida (compuesto intermedio 5) por una amina apropiada.

ej.	nombre sistemático	amina	EM, m/e
4.01	[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridin-4-il]-[5-(1,4,6,7-tetrahidro-triazolo[4,5-c]piridina-5-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta-[c]pirrol-2-il]metanona	clorhidrato de la 1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]piridin-5-il)-metanona (compuesto intermedio 5.01)	517,4 (M–H) [–]



Ejemplo 5

6-[[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona

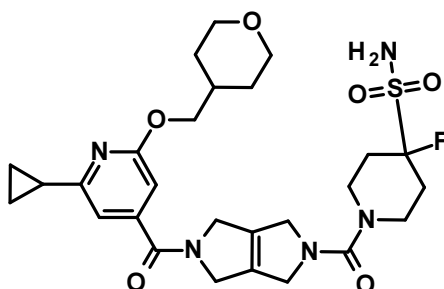


A una solución de la [2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2; 50 mg, 122 µmoles) en diclorometano (2 ml) se le añaden el 2-oxo-3H-1,3-benzoxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0; 25,1 mg, 146 µmoles), ácido acético (14,6 mg, 244 µmoles) y triacetoxi-borhidruro sódico (33,6 mg, 158 µmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y después de 2 h se reparte entre una solución acuosa 1 M 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 una mezcla 90:10:0,25 de

diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (39 mg, 62%). Sólido blanco mate, EM: 517,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 6

1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-4-fluoropiperidina-4-sulfonamida



Paso 1: 1-[2-[2-ciclopropil-6-(tetrahidropirran-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]-pirrol-5-carbonil]-4-fluor-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]-piperidina-4-sulfonamida.

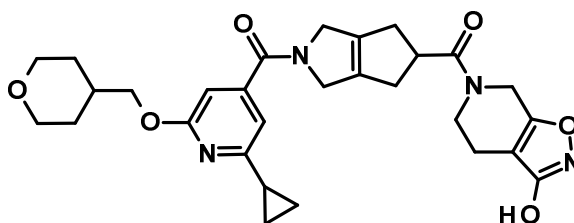
A una solución de la [2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]-pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2; 165 mg, 402 μ moles) y la 4-metilmorfolina (122 mg, 1,21 mmoles) en diclorometano (4 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de trifosgeno (59,6 mg, 201 μ moles) en diclorometano (4 ml). Después de 30 min se retira el baño de hielo y pasadas 2 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y diclorometano. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se recoge el residuo en diclorometano (4 ml) y se añade a una solución del clorhidrato de la 4-fluor-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piperidina-4-sulfonamida (compuesto intermedio 6; 110 mg, 240 μ moles) y N,N-diisopropiletilamina (92,9 mg, 719 μ moles) en N,N-dimetilformamida (2 ml). Después de 18 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de cloruro amónico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (152 mg, 77 %). Espuma ligeramente amarilla, EM: 818,4 (M+H)⁺.

Paso 2: 1-[2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)-piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-carbonil]-4-fluoropiperidina-4-sulfonamida.

Se añade el ácido trifluoracético (1,54 g, 13,5 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de la 1-[2-[2-ciclo-propil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-5-carbonil]-4-fluor-N,N-bis[(4-metoxifenil)metil]piperidina-4-sulfonamida (138 mg, 169 μ moles) en diclorometano (2 ml) y después de agitar a 50°C durante 6 h se concentra la mezcla con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (70 mg, 72%). Espuma ligeramente amarilla, EM: 578,3 (M+H)⁺.

Ejemplo 7

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-[5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-il]-metanona



A una solución incolora del 5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridina-6-carbonil)-3,4,5,6-tetra-hidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 7; 72 mg, 192 μ moles) en isopropanol (1 ml) se le añade ácido clorhídrico (5–6 M en isopropanol) (1,07 ml, 5,4 mmoles) y después de 6 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se disuelve el residuo en N,N-dimetilformamida (2 ml) y se le añaden a temperatura ambiente la trietilamina (116 mg, 1,15 mmoles) y el clorotrimetil-silano (25 mg, 230 μ moles). Después de 10 min se añade a 0°C una solución del cloruro de 2-ciclopropil-6-(tetrahidropiran-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonilo (192 μ moles) en diclorometano (2 ml) a la suspensión agitada de color marrón. Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante 15 h y después se reparte entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y 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 una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (15 mg, 15%). Espuma blanca, EM: 535,3 (M+H)⁺.

Obtención del cloruro de 2-ciclopropil-6-(tetrahidro-piran-4-ilmetoxi)piridina-4-carbonilo

Se añade a 0°C el cloruro de oxalilo (37,3 mg, 288 µmoles) a una solución agitada del ácido 2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridina-4-carboxílico (CAS-RN 1810776-23-8; 53,2 mg, 192 µmoles) en diclorometano (2 ml). Se añade una cantidad catalíticamente suficiente de la N,N-dimetil-formamida (701 µg, 9,59 µmoles). Por agitación a temperatura ambiente durante 1 h se obtiene el cloruro de carbonilo en bruto, que se emplea en el ejemplo 7.

Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluormetoxi)bencilo.

Paso 1: 4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-di-carboxilato de 2-tert-butilo y 5-(4-(trifluormetoxi)bencilo).

A una solución del [4-(trifluormetoxi)fenil]metanol (CAS-RN 1736-74-9; 233 mg, 1,21 mmoles) en acetonitrilo (10 ml) se le añade el 1,1'-carbonildiimidazol (197 mg, 1,21 mmoles). Se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 3 h, se le añaden la trietilamina (736 mg, 7,28 mmoles) y el clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1; 315 mg, 1,21 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 15 h más. Se enfría la mezcla reaccionante y se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (458 mg, 88%). Semisólido marrón, EM: 446,1 (M+NH₄)⁺.

Paso 2: clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluormetoxi)bencilo.

A una solución marrón del 4,6-dihidropirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-(4-(trifluormetoxi)bencilo) (452 mg, 1,06 mmoles) en 2-propanol (3 ml) se le añade una solución de ácido clorhídrico (5–6 M en 2-propanol, 5,91 ml, 29,5 mmoles). Se agita la solución durante 16 h y se concentra con vacío. Se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (350 mg, 91%). Sólido ligeramente marrón, EM: 329,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 2

[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona.

Paso 1: 5-(6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo.

A una solución del clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1; 300 mg, 1,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añaden la 4-metilmorfolina (584 mg, 5,78 mmoles), el ácido 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico (CAS-RN 150190-28-6; 218 mg, 1,16 mmoles) y el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (483 mg, 1,27 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante durante 18 h y después se reparte entre una solución acuosa sat. 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 una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (390 mg, 86%). Espuma blanca, EM: 372,2 (M+H)⁺.

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

Se calienta a 90°C durante 48 h una mezcla de 5-(6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-

butilo (385 mg, 985 µmoles), carbonato potásico (272 mg, 1,97 mmoles), 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (459 mg, 1,97 mmoles) y acetonitrilo (8 ml) y después se reparte entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Se cromatografía el residuo (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %), obteniéndose el compuesto epigrafiado (390 mg, 84%). Espuma blanca, EM: 470,3 (M+H)⁺.

Paso 3: [2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona.

Se añade el ácido trifluoracético (1,41 g, 12,3 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (386 mg, 822 µmoles) en diclorometano (8 ml) y después de 5 h se concentra la solución y se reparte el residuo entre diclorometano y una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (298 mg, 98%). Espuma blanca mate, EM: 370,2 (M+H)⁺.

Se obtiene el siguiente compuesto intermedio de modo similar al compuesto intermedio 2, reemplazando el 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano por un haluro apropiado.

ej.	nombre sistemático	haluro	EM, m/e
2.01	[2-(ciclohexilmetoxi)-6-ciclopropil-piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona	(yodometil)ciclohexano (CAS-RN 5469-33-0)	368,3 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 3

3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluormetil)-fenil]-1-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)-propan-1-ona

Paso 1: 5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 2, paso 1, reemplazando el ácido 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridina-4-carboxílico por el ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluor-metil)fenil)propanoico (CAS-RN 1646783-83-6). Goma ligeramente amarilla, EM: 505,4 (M–H)[–].

Paso 2: 3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]-1-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)propan-1-ona.

Se añade el ácido trifluoracético (1,84 g, 16,1 mmoles) a temperatura ambiente a una solución de 5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (573 mg, 1,07 mmoles) en diclorometano (5 ml) y después de 4 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío. Se recoge el residuo en diclorometano, se lava con una solución acuosa 2 M de hidróxido sódico, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de una mezcla 95:5:0,25 de dicloro-metano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 % a otra mezcla 90:10:0,25) se obtiene el compuesto epigrafiado (344 mg, 79%). Espuma ligeramente amarilla, EM: 407,2 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos intermedios se obtienen de modo similar al compuesto intermedio 3, reemplazando el ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-fenil)propanoico por otro ácido carboxílico apropiado.

nº	nombre sistemático	ácido carboxílico	EM, m/e
3.01	[2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona	ácido 2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridina-4-carboxílico (compuesto intermedio 8)	354,2 (M+H) ⁺
3.02	[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluor-etoxi)piridin-3-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona	ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridina-3-carboxílico (CAS-RN 1427064-90-1)	354,2 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 4

clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo

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

A una mezcla ligeramente marrón del clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1; 800 mg, 3,08 mmoles), piridina (1,34 g, 16,9 mmoles) y diclorometano (12 ml) se le añade por goteo a 0°C una solución de trifosgeno (411 mg, 1,39 mmoles) en diclorometano (7 ml). Pasados 30 min se retira el baño de hielo y después de 1 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y diclorometano. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (844 mg, 100%). Sólido amarillo, EM: 217,0 (M+H–isobuteno)⁺.

Paso 2: 4,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-di-carboxilato de 2-tert-butilo y 5-((3-pivalamido-5-(trifluor-metil)piridin-2-il)metilo)

A una solución del 5-(clorocarbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (834 mg, 3,06 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se le añade la N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-pivalamida (compuesto intermedio 9; 650 mg, 2,35 mmoles) y la PS-BEMP (CAS-RN 1446424-86-7; 2,58 g). Se calienta la suspensión anaranjada a reflujo y se agita durante 68 h. Se separa el sólido insoluble por filtración y se lava con acetonitrilo. Se añade la PS-trisamina (CAS-RN 1226492-10-9; 860 mg, 2,35 mmoles) al líquido filtrado y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 4 h, después se separa el material insoluble por filtración y se concentra el líquido filtrado. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 95:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (935 mg, 78%). Espuma ligeramente amarilla, EM: 513,2 (M+H)⁺.

Paso 3: clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluor-metil)piridin-2-il)metilo

A una solución ligeramente amarilla del 4,6-dihidropirrollo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-((3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo) (925 mg, 1,80 mmoles) en 2-propanol (5 ml) se le añade a temperatura ambiente el ácido clorhídrico (5–6 M en 2-propanol, 10,1 ml, 50,5 mmoles) y después

de 14 h se concentra la solución y se tritura el residuo en éter de metilo y tert-butilo. Se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (762 mg, 94%). Sólido ligeramente marrón, EM: 411,3 (M–H)[–].

Los siguientes compuestos intermedios se obtienen de modo similar al compuesto intermedio 4, reemplazando el clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo por una amina apropiada y la N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)pivalamida por un alcohol apropiado.

nº	nombre sistemático	amina / alcohol	EM, m/e
4.01	clorhidrato del 3,4,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo	3,4,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1528909-20-7) / N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)-piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 9)	439,4 (M–H) [–]
4.02	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3-pivalamidopiridin-2-il)metilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1) / N-(5-cloro-2-(hidroximetil)piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 9.01)	377,3 (M–H) [–]
4.03	clorhidrato del 2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-piridin-2-il]metilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1) / N-[5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (compuesto intermedio 9.02)	411,3 (M–H) [–]

Compuesto intermedio 5

clorhidrato de la 1-(1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta-[c]pirrol-5-carbonil)piperidina-4-sulfonamida

Paso 1: 5-(4-sulfamoilpiperidina-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-2-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato del 3,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato

de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) por el clorhidrato de la piperidina-4-sulfonamida (CAS-RN1251923-46-2) y el ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo-[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico por el ácido 2-tert-butoxi-carbonil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-carboxílico (CAS-RN1049874-41-0). Espuma blanca, EM: 398,3 (M-H)⁻.

Paso 2: clorhidrato de la 1-(1,2,3,4,5,6-hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-5-carbonil)piperidina-4-sulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 1, paso 2, reemplazando el 4,6-dihidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-(4-(trifluormetoxi)bencilo) por el 5-(4-sulfamoil-piperidina-1-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo. Sólido ligeramente rojo, EM: 300,1(M+H)⁺.

Se obtiene el siguiente compuesto intermedio de modo similar al compuesto intermedio 5 reemplazando el clorhidrato de la piperidina-4-sulfonamida por una amina apropiada.

nº	nombre sistemático	material de partida	EM, m/e
5.01	clorhidrato de la 1,2,3,4,5,6-hexahidrociclopenta[c]pirrol-5-il-(1,4,6,7-tetrahidrotriazolo[4,5-c]-piridin-5-il)metanona	4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]-triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3)	260,1 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 6

clorhidrato de la 4-fluor-N,N-bis[(4-metoxifenil)-metil]piperidina-4-sulfonamida

Paso 1: 4-[bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

A una solución del 4-sulfamoilpiperidina-1-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1415929-10-0; 995 mg, 3,39 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añade hidruro sódico (285 mg, 7,11 mmoles). Se agita la suspensión ligeramente amarilla a temperatura ambiente durante 15 min y entonces se le añade el 1-(clorometil)-4-metoxi-benceno (CAS-RN 824-94-2; 1,05 g, 6,44 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 3 h, se vierte sobre hielo y se acidifica con una solución acuosa sat. de cloruro amónico. Se extrae la fase acuosa con 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 una mezcla 100:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,53 g, 89%). Sólido blanco, EM: 527,3 (M+Na)⁺.

Paso 2: 4-[bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-4-fluor-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo

Se enfría a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución transparente incolora del 4-[bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]piperidina-1-carboxilato de tert-butilo (909 mg, 1,80 mmoles) en tetra-hidrofurano (15 ml) y se le añade lentamente una solución de butil-litio (1,6 M en hexano; 1,35 ml, 2,16 mmoles). El color vira a ligeramente rojo y se agita la mezcla reaccionante a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ durante 30 min. Después se añade lentamente por debajo de $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ una solución de N-fluorbencenosulfonimida (CAS-RN 133745-75-2; 625 mg, 1,98 mmoles) en tetrahidrofurano (7 ml). Después de agitar durante 2 h, el color vira al amarillo y se añade lentamente una solución acuosa sat. de hidrogeno-carbonato sódico y agua para interrumpir la reacción. Se añade acetato de etilo y se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de una mezcla 4 : 1 de diclorometano y heptano a diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (707 mg, 75%). Sólido blanco mate, EM: 545,3 (M+Na)⁺.

Paso 3: clorhidrato de la 4-fluor-N,N-bis[(4-metoxi-fenil)metil]piperidina-4-sulfonamida

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 1, paso 2, reemplazando el 4,6-dihidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-(4-(trifluormetoxi)bencilo) por el 4-[bis[(4-metoxifenil)metil]sulfamoil]-4-fluor-piperidina-1-carboxilato de tert-butilo. Sólido blanco, EM: 423,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 7

5-(3-hidroxi-5,7-dihidro-4H-[1,2]oxazolo[5,4-c]-piridina-6-carbonil)-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]-pirrol-2-carboxilato de tert-butilo

Se añade a 0°C el cloruro de oxalilo (72,9 mg, 563 μmoles) a una solución del ácido 2-tert-butoxicarbonil-3,4,5,6-tetrahidro-1H-ciclopenta[c]pirrol-5-carboxílico (CAS-RN 1049874-41-0; 100 mg, 375 μmoles) en diclorometano (2 ml). A continuación se añade una cantidad catalíticamente suficiente de N,N-dimetilformamida (1,3 mg, 18 μmoles) y se retira el baño de hielo. Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 1 h. Se añade lentamente a $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ esta solución a una suspensión agitada del clorhidrato del 4,5,6,7-tetrahidroisoxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (CAS-RN 64603-91-4; 66,2 mg, 375 μmoles) en N,N-dimetilformamida (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (485 mg, 3,75 mmoles). Después de 10 min se retira el baño de hielo y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 40 h. Se vierte

la mezcla sobre una solución acuosa sat. de cloruro amónico y se extrae varias veces con diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 9:1 de diclorometano y metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado (77 mg, 55%). Espuma blanca, EM: 320,1 (M+H-isobuteno)⁺.

Compuesto intermedio 8

ácido 2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-isonicotínico

Paso 1: 2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridina-4-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 2, paso 2, reemplazando el 4-(yodo-metil)tetrahydro-2H-pirano por el trifluormetanosulfonato de 2,2,2-trifluoretilo (CAS-RN 6226-25-1). Sólido blanco, EM: 276,1 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)-isonicotínico

A una solución incolora del 2-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoretoxi)piridina-4-carboxilato de metilo (255 mg, 927 μ moles) en tetrahydrofurano (2,5 ml) y etanol (2,5 ml) se le añade una solución acuosa 1 M de hidróxido de litio monohidratado (CAS-RN 1310-66-3; 1,85 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 6 h, se vierte sobre hielo y se acidifica con una solución acuosa 2 M de ácido clorhídrico hasta pH 1. Se extrae la fase acuosa con acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (217 mg, 90%). Sólido blanco, EM: 260,1 (M-H)-.

Compuesto intermedio 9

N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-pivalamida

Paso 1: 3-pivalamido-5-(trifluormetil)picolinato de metilo

A una solución marrón del 3-amino-5-(trifluormetil)-picolinato de metilo (CAS-RN 866775-17-9; 2,00 g, 8,63 mmoles) en piridina (25 ml) se le añade a 0°C el cloruro de pivaloilo (2,08 g, 17,3 mmoles). Pasados 20 min se retira el baño de hielo. Después de agitar a temperatura ambiente durante 5 h se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con agua y salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a una mezcla 100:5:0,25 de diclorometano, metanol y una solución acuosa de amoníaco al

25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,46 g, 92%). Sólido ligeramente amarillo, EM: 305,1 (M+H)⁺.

Paso 2: N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)pivalamida

A una solución transparente de color ligeramente amarillo del 3-pivalamido-5-(trifluormetil)picolinato de metilo (2,45 g, 8,05 mmoles) en tetrahidrofurano (60 ml) se le añade una solución de cloruro cálcico (1,79 g, 16,1 mmoles) en etanol (60 ml) y después el borhidruro sódico (914 mg, 24,2 mmoles) en 3 porciones durante un período de 30 min. Se agita la suspensión blanca a temperatura ambiente durante 90 min y después se reparte entre acetato de etilo y una solución acuosa sat. de cloruro amónico. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de una mezcla 4:1 de heptano y acetato de etilo a otra mezcla 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,97 g, 89%). Aceite viscoso ligeramente amarillo, EM: 277,1 (M+H)⁺.

Los siguientes compuestos intermedios se obtienen de modo similar al compuesto intermedio 9 reemplazando el 3-amino-5-(trifluormetil)-picolinato de metilo por otro material de partida apropiado.

nº	nombre sistemático	material de partida	EM, m/e
9.01	N-(5-cloro-2-(hidroximetil)–piridin-3-il)pivalamida	3-amino-5-cloro-2-piridina-carboxilato de metilo (CAS-RN 866775-11-3)	243,2 (M+H) ⁺
9.02	N-[5,6-dicloro-2-(hidroximetil)-piridin-3-il]-2,2-dimetil-propanamida	3-amino-5,6-dicloro-piridina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 1807004-89-2)	277,1 (M+H) ⁺

Ejemplo A

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de tabletas de la composición siguiente:

	por tableta
ingrediente activo	200 mg
celulosa microcristalina	155 mg
almidón de maíz	25 mg
talco	25 mg
hidroxipropilmetilcelulosa	20 mg

425 mg

Ejemplo B

Puede utilizarse un compuesto de la fórmula (I) de manera de por sí conocida como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la composición siguiente:

	<u>por cápsula</u>
ingrediente activo	100,0 mg
almidón de maíz	20,0 mg
lactosa	95,0 mg
talco	4,5 mg
estearato magnésico	0,5 mg

	220,0 mg