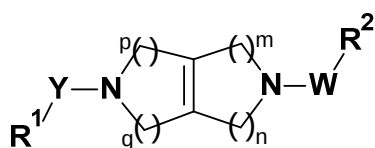


NUEVOS COMPUESTOS BICÍCLICOS COMO INHIBIDORES DUALES DE ATX/CA

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 duales de la autotaxina (ATX) / la anhidrasa carbónica, 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 inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, el cáncer y estados patológicos oculares.

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, quinolinilo sustituido, quinolinil-alquilo C_{1-6} sustituido, quinolinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, quinolinil-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, quinolinilo sustituido, quinolinil-alquilo C_{1-6} sustituido, quinolinil-alquenilo C_{2-6} sustituido, quinolinil-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 es fenilo sustituido, piridinilo sustituido o tiofenilo sustituido, dichos fenilo sustituido, piridinilo sustituido y tiofenilo sustituido están sustituidos por R^6 , R^7 y R^8 ;

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} , cicloalcoxi 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} , hidroxialquilo 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})-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^6 es aminosulfonilo;

R^7 y R^8 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} , hidroxialquilo 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} y (cicloalcoxi C_{3-8})-alquilo C_{1-6} ;

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

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.

Las anhidrasas carbónicas (CA) son un grupo de enzimas dependientes del cinc, que catalizan el equilibrio entre el dióxido de carbono y el agua y el hidrogenocarbonato y un protón. La reacción de la CA interviene en muchos procesos fisiológicos y patológicos. La inhibición de la anhidrasa carbónica es útil para el tratamiento de los estados patológicos oculares, los estados patológicos debidos a un caudal sanguíneo reducido, el cáncer, el edema y los estados patológicos inflamatorios, incluidas las infecciones bacterianas.

Se espera que los inhibidores de ATX/CA de acción dual reduzcan la presión intraocular facilitando dos mecanismos independientes, como son la inhibición de la producción de humor acuoso (AH) por inhibición de la CA en el cuerpo ciliar y la

facilitación del flujo emisor de AH por inhibición de la ATX dentro del sistema de drenaje del AH. En los estados patológicos en los que se registra un vertido vascular en el ojo, por ejemplo en la retinopatía diabética, la enfermedad macular debida a la edad o en la oclusión de la vena retinal, se ha demostrado o se espera que los niveles de la CA en el ojo aumenten y faciliten un aumento del pH. Se espera que esto active muchas enzimas hidrolíticas, que pueden contribuir al progreso de la enfermedad, incluida la ATX, lo cual sugiere una inhibición adicional de la ATX por desplazamiento del pH óptimo.

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 la actividad de la anhidrasa carbónica y por ello inhiben la producción del LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores duales de la ATX y de la CA-II 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 inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de estados patológicos inflamatorios, estados patológicos del sistema nervioso, estados patológicos del sistema respiratorio, estados patológicos vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, el cáncer, estados patológicos oculares, estados patológicos metabólicos, prurito colestático crónico y otras formas del mismo y rechazo agudo y crónico del trasplante de órganos. Más en particular: 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, también 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 C_{1-6} . Son ejemplos particulares el metoximetilo, metoxietilo, etoxi-metilo, etoxietilo, isopropoximetilo e isopropoxietilo.

El término “alquilo C_{1-6} ” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente lineal o ramificado, de 1 a 6 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo C_{1-6} 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 C_{1-6} ” indica grupo de la fórmula $-NH-R'$, en la que R' es un grupo alquilo C_{1-6} . Un alquilamino C_{1-6} particular es un grupo de la fórmula $-NH-R'$, en la que R' es tert-butilo.

El término “(alquil C_{1-6})carbonilamino” indica un grupo de la fórmula $-NH-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo C_{1-6} . Un (alquil C_{1-6})carbonilamino particular es un grupo de la fórmula $-NH-C(O)-R'$, en la que R' es tert-butilo.

El término “(alquil C_{1-6})tetrazolilo” indica un grupo tetrazolilo sustituido por un grupo alquilo C_{1-6} . Un (alquil C_{1-6})tetrazolilo particular es el metiltetrazolilo.

El término “(alquil C_{1-6})-tetrazolil-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 (alquil C_{1-6})-tetrazolilo. Un ejemplo particular es el metiltetrazolil-metilo.

El término “alquinilo C_{2-6} ” 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 $-NH_2$.

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

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

El término “cicloalcoxi C_{3-8} ” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un cicloalquilo C_{3-8} .

El término “(cicloalcoxi C_{3-8})-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi C_{3-8} .

El término “cicloalquilo C_{3-8} ” 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 C_{3-8} bicíclicos son el biciclo-[2.2.1]heptanilo o el biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo C_{3-8} particular es el ciclopropilo.

El término “(cicloalquil C_{3-8})-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 cicloalquilo C_{3-8} .

El término “(cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

El término “(cicloalquil C_{3-8})-carbonilamino” indica un grupo de la fórmula -NH-C(O)-R', en la que R' es un grupo cicloalquilo C_{3-8} .

El término “haloalcoxi C_{1-6} ” indica un grupo alcoxi C_{1-6} , 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 C_{1-6} ” indica un grupo alquilo C_{1-6} , 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, azetidínilo, pirrolidinilo, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidínilo, imidazolidínilo, oxazolidínilo, isoxazolidínilo, tiazolidínilo, piperidinilo, tetrahidro-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 feniletlenilo.

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 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 piridinilo.

El término “tiofenil-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 tiofenilo.

El término “tiofenil-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 tiofenilo.

El término “tiofenil-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 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, poliiimina y similares. Las sales particulares farmacéuticamente aceptables de compuestos de la fórmula (I) son las sales del ácido clorhídrico (sales clorhidrato), del ácido metanosulfónico y del ácido cítrico.

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

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

La abreviatura uM significa micromolar y equivale al símbolo μM .

La abreviatura μl significa microlitro y equivale al símbolo μl .

La abreviatura μg significa microgramo y equivale al símbolo μg .

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

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

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

Otra forma de ejecución de la presente invención son los 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 es fenilo sustituido, piridinilo sustituido o tiofenilo sustituido, dichos fenilo sustituido, piridinilo sustituido y tiofenilo sustituido están sustituidos por R^6 , R^7 y R^8 ;

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} , cicloalcoxi 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} , hidroxialquilo C_{1-6} , cicloalquilo C_{3-8} , (cicloalquil C_{3-8})-alquilo C_{1-6} , (cicloalquil C_{3-8})-

8)-alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈, (cicloalcoxi C₃₋₈)-alquilo 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;

R⁶ es aminosulfonilo;

R⁷ y R⁸ 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, hidroxialquilo C₁₋₆, cicloalquilo C₃₋₈, (cicloalquil C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆, (cicloalquil C₃₋₈)-alcoxi C₁₋₆, cicloalcoxi C₃₋₈ y (cicloalcoxi C₃₋₈)-alquilo C₁₋₆;

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

y las sales farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ es fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido, fenoxi-alquilo C₁₋₆ sustituido, fenil-alquenilo C₂₋₆ sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C₁₋₆ sustituido, dichos fenil-alquilo C₁₋₆ sustituido, fenoxi-alquilo C₁₋₆ sustituido, fenil-alquenilo C₂₋₆ sustituido, piridinilo sustituido y piridinil-alquilo C₁₋₆ sustituido están sustituidos por R³, R⁴ y R⁵;

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

W es -C(O)-;

R² es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por R⁶, R⁷ y R⁸;

R³ es haloalcoxi C₁₋₆, alquilamino C₁₋₆, (alquil C₁₋₆)-carbonilamino, (alquil C₁₋₆)-tetrazolil-alquilo C₁₋₆ o tetrahidropiranil-alcoxi C₁₋₆;

R⁴ es H, ciano, halógeno, alquilo C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆ o cicloalquilo C₃₋₈;

R⁵ es H;

R⁶ es aminosulfonilo;

R⁷ y R⁸ se eligen con independencia entre H y halógeno;

m y q son el número 1;

n y p se eligen con independencia entre 1 y 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

Una forma particular de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, quinolinil-alquilo C_{1-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, quinolinil-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 son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido y piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido están sustituidos por R^3 , R^4 y R^5 .

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

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

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, dichos fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por R^6 , R^7 y R^8 .

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es fenilo sustituido por R^6 , R^7 y R^8 .

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los 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} , (alquil C_{1-6})-piperidinil-alcoxi C_{1-6} o tetrahidropiranil-alcoxi C_{1-6} .

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los 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 tetrahidropiranyl-alcoxi C_{1-6} .

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es (alquil C_{1-6})-carbonilamino.

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

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es haloalquilo C_{1-6} .

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

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^7 y R^8 se eligen con independencia entre H y halógeno.

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

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

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que m y q son 1 y n y p se eligen con independencia entre 1 y 2.

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

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

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

Y es $-OC(O)-$;

W es $-C(O)-$;

R^2 es fenilo sustituido por R^6 , R^7 y R^8 ;

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

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es H;

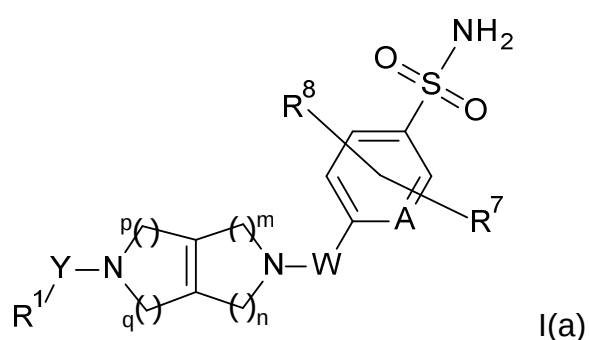
R^7 es halógeno;

R^8 es H;

m, n, p y q son 1;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I(a) aquí descrita:



en la que:

R^1 es fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} sustituido, piridinilo sustituido o piridinil-alquilo C_{1-6} sustituido, dichos fenil-alquilo C_{1-6} sustituido, fenoxi-alquilo C_{1-6} sustituido, fenil-alquenilo C_{2-6} 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^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, ciano, halógeno, alquilo C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} o cicloalquilo C_{3-8} ;

R^5 es H;

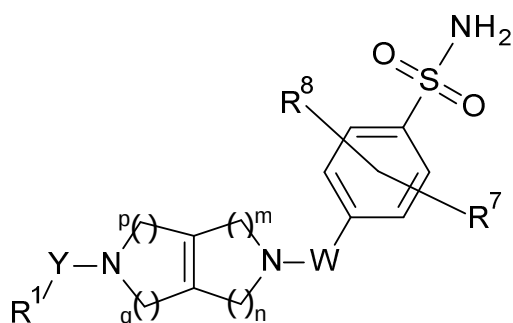
R^7 y R^8 se eligen con independencia entre H y halógeno;

m y q son 1;

n y p se eligen con independencia entre 1 y 2;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula I(b) aquí descrita:



en la que:

R^1 es piridinil-alkilo C_{1-6} sustituido por R^3 , R^4 y R^5 ;

Y es $-OC(O)-$;

W es $-C(O)-$;

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

R^4 es haloalquilo C_{1-6} ;

R^5 es H;

R^7 es halógeno;

R^8 es H;

m, n, p y q son 1;

y las sales farmacéuticamente aceptables.

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

2-(4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]-pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(3-cloro-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

5-(4-sulfamoilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluormetoxi)bencilo;

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

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

2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

3-fluor-4-(5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoil)-1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;

2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-6-metilpiridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

6-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,5,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]metilo;

6-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,5,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)-fenil]metilo;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [4-(trifluormetoxi)fenil]metilo;

3-fluor-4-[2-[(E)-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]prop-2-enoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]benceno-sulfonamida;

6-[2-[3-[4-(trifluormetoxi)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]piridina-3-sulfonamida;

3-fluor-4-[2-[3-[4-(trifluormetoxi)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]bencenosulfonamida;

6-[2-[(E)-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]prop-2-enoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]piridina-3-sulfonamida;

6-[2-[2-[4-(trifluormetoxi)fenoxi]acetil]-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]piridina-3-sulfonamida;

3-fluor-4-[2-[2-[4-(trifluormetoxi)fenoxi]acetil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]bencenosulfonamida;

4-[2-[3-[4-ciano-2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]fenil]-propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-3-fluorbencenosulfonamida;

4-[2-[3-[4-cloro-2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]fenil]-propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-3-fluorbencenosulfonamida;

3-fluor-4-[2-[3-[2-[(4-metiltriazol-2-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-5-carbonil]bencenosulfonamida;

3-fluor-4-[2-[3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]-pirrol-5-carbonil]bencenosulfonamida;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetil-propanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5,6-dicloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;

2-(3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;

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

4-[5-[2-ciclopropil-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-2,3-difluorbencenosulfonamida;

2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-[(5-metiltetrazol-2-il)-metil]piridin-2-il]metilo;
 3-fluor-4-[2-[3-[3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-5-(trifluor-metil)piridin-2-il]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]bencenosulfonamida;
 5-fluor-6-[2-[3-[2-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]-pirrol-5-carbonil]piridina-3-sulfonamida;
 2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-quinolin-2-il]metilo;
 5-(2-fluor-4-sulfamoilfenil)sulfonil-1,3,4,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

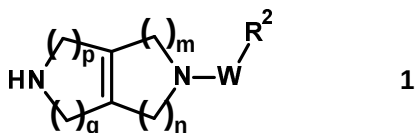
2-(3-cloro-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;
 2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;
 2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo;
 2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3-(2,2-dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]metilo;
 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.

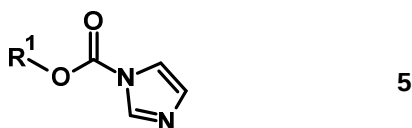
Los compuestos de la fórmula general (I) pueden sintetizarse a partir del compuesto previo amina 1 y los reactivos apropiados aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.



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'-diciclohexilcarbodiimida, 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 $R^1\text{--O--C(O)--Cl}$ (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)-- .



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.

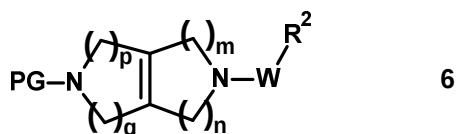
Los ésteres cloroformiato 4 son productos comerciales o compuestos que pueden sintetizarse a partir del alcohol correspondiente de la fórmula R^1-OH , por reacción con fosgeno o con un equivalente de fosgeno (p. ej. difosgeno, trifosgeno), del modo descrito en la bibliografía técnica.

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.

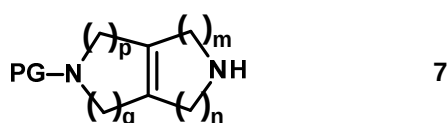


Los grupos protectores (PG) adecuados son el tert-butoxicarbonilo o el benciloxicarbonilo. La desprotección de los compuestos intermedios 6 puede llevarse a cabo aplicando métodos y reactivos ya conocidos en química orgánica.

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 trifluoracético, en un disolvente de tipo agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano, a una temperatura entre 0°C y 30°C.

Los compuestos intermedios 6 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 6, 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 6, 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 6. 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.

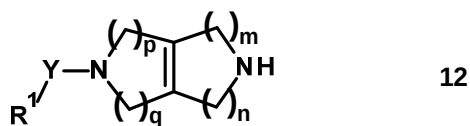
Como alternativa se hace reaccionar la amina 7 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula R^2-COOH (10), formándose los compuestos de la fórmula 6, en la que W es $-C(O)-$. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de

condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-d Ciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 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 6, 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.

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

Los compuestos de la fórmula (I) pueden obtenerse a partir de compuestos previos amina de la fórmula general 12 por reacción con reactivos apropiados, aplicando métodos ya conocidos de química orgánica.



Por ejemplo se hace reaccionar una amina de la fórmula 12 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 W es $-CR^6R^7-$. Esta reacción se lleva a cabo en un disolvente del tipo

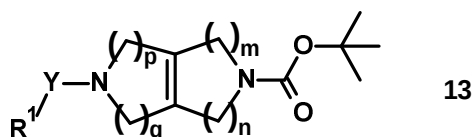
tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, p. ej. trietilamina o carbonato potásico, a una temperatura entre 0°C y 100°C.

Como alternativa se hace reaccionar una amina de la fórmula 12 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 W es 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 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.

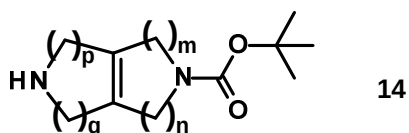
Como alternativa se hace reaccionar la amina 12 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula R^2-COOH (10), formándose los compuestos de la fórmula (I), en la que W es $-C(O)-$. La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonildiimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 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 12 con un cloruro de sulfonilo adecuado de la fórmula R^2-SO_2Cl (11), formándose los compuestos de la fórmula (I), 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.

Las aminas 12 pueden sintetizarse a partir de sus derivados carbamato de tert-butilo de la fórmula 13 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 13 pueden sintetizarse a partir de los compuestos previos amina de la fórmula 14 y los reactivos apropiados, aplicando métodos bien conocidos de química orgánica.



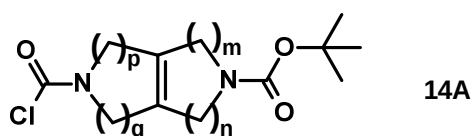
Por ejemplo se hace reaccionar la amina 14 con un ácido carboxílico apropiado de la fórmula $R^1\text{-COOH}$ (2), formándose los compuestos de la fórmula 13, en la que Y es -C(O)- . La reacción se lleva a cabo en presencia de un agente de condensación, por ejemplo el 1,1'-carbonil-diimidazol, la N,N'-díciclohexilcarbodiimida, el clorhidrato de la 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etilcarbodiimida, 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 14 puede hacerse reaccionar con reactivos acilantes adecuados, por ejemplo los cloruros de acilo de la fórmula $R^1\text{-COCl}$ (3) para generar los compuestos de la fórmula 13, 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.

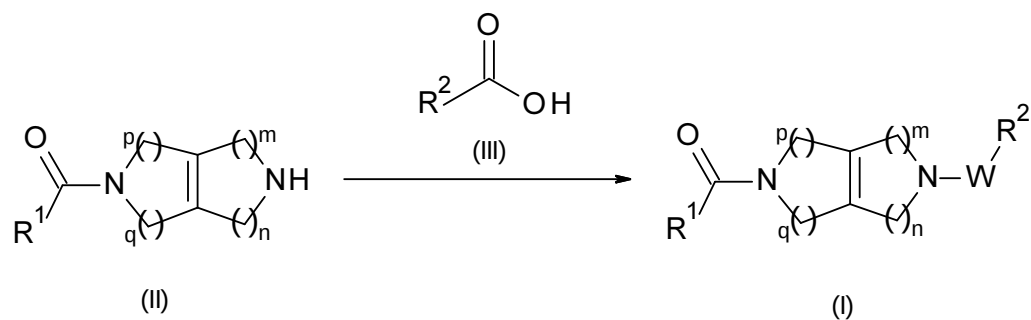
Como alternativa se hace reaccionar la amina 14 con un éster cloroformiato apropiado de la fórmula $R^1-O-C(O)-Cl$ (4), o con un éster imidazol-1-carboxilato de la fórmula 5, formándose un compuesto de la fórmula 13, en la que Y es $-OC(O)-$. La reacción se lleva a cabo en un disolvente adecuado, por 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 14 con fosgeno o un equivalente de fosgeno (p. ej. el trifosgeno) para formar la correspondiente N-clorocarbonil-amina 14A, en presencia de una base (p. ej. piridina), en un disolvente idóneo, p. ej. el diclorometano, a una temperatura entre $-78^{\circ}C$ y $+20^{\circ}C$. Después se hace reaccionar la N-clorocarbonilamina 14A con un alcohol de la fórmula R^1-OH , formándose un compuesto de la fórmula 13, 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-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 14 son productos comerciales o compuestos que pueden obtenerse del modo aquí descrito o por un método descrito en la bibliografía técnica.

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 R¹, R², 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'-diciclohexilcarbodiimida, 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 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 la evacuación anormal y similares así como las enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias, por ejemplo la fibrosis pulmonar idiopática (IPF), la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) y 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 yatrogénicos, 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, linfangioliomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de acumulación metabólica, enfermedad pulmonar intersticial hereditaria), 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. la astrogliosis), neuropatías periféricas y/o autonómicas (diabéticas) y similares.

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

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

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

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, los cánceres gastrointestinales y el progreso y la agresividad metastásica de los mismos.

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

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 XtremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics). Se alimentan las células con una solución nutriente concentrada (J. Immunol. Methods 194, 19, 1-199 (página 193), 1996), se inducen con butirato sódico (2 mM) al cabo de 72 h de la transfección y se recogen después de 96 h de la transfección. Se analiza la transfección con un ensayo Western Blot, ensayo enzimático y/o cromatografía analítica IMAC. Después de enfriar la suspensión celular a 4°C en un intercambiador de calor de paso a través, se realiza la separación de las células y filtración en condiciones estériles del líquido sobrenadante en unidades filtrantes de tipo Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). Se almacena el líquido sobrenadante a 4°C antes de la purificación.

Purificación de la ATX: se acondicionan 20 litros del líquido sobrenadante del cultivo para la ultrafiltración añadiendo Brij 35 hasta una concentración final del 0,02% y ajustando el pH a 7,0 empleando HCl 1 M. Después se somete a microfiltración el líquido sobrenadante en filtro del tipo Ultran-Pilot Open Channel PES de 0,2 µm (Whatman) y después se concentra a 1 litro a través de un filtro de tipo Ultran-Pilot Screen Channel PES con MWCO de 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC se añade el NiSO₄ hasta una concentración final de 1 mM. Seguidamente se aplica el líquido sobrenadante extraído a una columna HisTrap (GE Healthcare) equilibrada previamente con Na₂HPO₄ 50 mM de pH 7,0, NaCl 0,5 M, 10% de glicerina, 0,3% de CHAPS, 0,02% de NaN₃. 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 NaN₃. El rendimiento final de proteína después de la purificación se sitúa en 5-10 mg de ATX por litro de líquido sobrenadante del cultivo. Se almacena la proteína a -80°C.

Ensayo de inhibición de la proteína ATX humana

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

Las soluciones empleadas se preparan del modo siguiente:

tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 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 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.

Ensayo de inhibición de la anhidrasa carbónica humana II

La inhibición de la anhidrasa carbónica humana II (hCA-II) se determina por un método de absorbancia empleando como sustrato el acetato de 4-nitrofenilo (4-NPA). El 4-NPA puede catalizar por la hCA II activa gracias a un mecanismo de hidróxido de cinc. El nitrofenolato de los productos puede ionizarse para generar un anión de color amarillo brillante de absorbancia elevada, situada entre 348 y 400 nm, tal como se indica en la bibliografía técnica (Armstrong y col., J. Biol. Chem. 241, 5137-5149, 1966). Se elige la densidad óptica OD₃₄₀ nm para detectar la conversión del sustrato de la hCA II.

Las condiciones de trabajo elegidas para el ensayo son las siguientes:

tampón de ensayo: MOPS 50 mM, Na₂SO₄ 33 mM, EDTA 1 mM, 0,5 mg/ml de BSA, pH 7,5;

solución de enzima: solución patrón de hCA-II (humana, de longitud completa) (1,0 mg/ml en HEPES 20 mM, NaCl 50 mM, de pH 7,4), diluida hasta 2133x la concentración final en el tampón de ensayo;

solución de sustrato 4-NPA: solución patrón de sustrato 4-NPA (250 mM en DMSO, almacenada a -20°C), diluida hasta 50x la concentración final en agua desionizada.

Los compuestos a ensayar (soluciones patrón 10 mM en DMSO, 100 μl) se depositan en placas de muestras de 96 hoyos (Corning Costar nº 3655) y se diluyen hasta una concentración de 0,5 mM. Se realizan diluciones en serie de tipo columna

transfiriendo 20 µl de las soluciones del compuesto a la columna siguiente, desde la columna 3 hasta la 22. Después se transfieren 1,2 µl a las placas de ensayo de 384 hoyos (Corning Costar nº 3701). A continuación se añaden 30 µl de una solución 16 nM de hCA II (concentración final: 8 nM) y se mezclan cinco veces. Se añaden 30 µl de la solución de sustrato 4-NPA (concentración final: 2,5 mM) y se mezclan cinco veces. Inmediatamente después se mide la absorbancia a 340 nm como tiempo cero. Se incuban estas placas de ensayo a temperatura ambiente durante 1 hora y a continuación se mide como tiempo = 1 hora (Perkin Elmer EnVision 2103; filtro: Photometric 340; intensidad de luz: 60%; número de flashes: 10). Los valores IC₅₀ y los valores K_i se calculan a partir de estas lecturas.

ej.	ATX IC50 (µM)	CA-II IC50 (µM)
1.00	0,006	0,014
1.01	0,01	0,007
1.02	0,005	0,010
1.03	0,005	0,009
1.04	0,004	0,005
1.05	0,007	0,011
1.06	0,005	0,010
1.07	0,012	0,018
1.08	0,008	0,006
1.09	0,027	0,010
1.10	0,008	0,019
1.11	0,009	0,027
1.12	0,006	0,0129
1.13	0,002	0,0206
1.14	0,015	0,0166
1.15	0,008	0,0129
1.16	0,009	0,0102
1.17	0,011	0,004
1.18	0,002	0,001
1.19	0,01	0,004
1.20	0,015	0,002
1.21	0,012	0,003

ej.	ATX IC ₅₀ (μM)	CA-II IC ₅₀ (μM)
1.22	0,006	0,002
1.23	0,01	0,001
1.24	0,003	0,007
1.25	0,003	0,008
1.26	0,003	0,003
1.27	0,008	0,018
1.28	0,001	
2.00	0,001	0,024
2.01	0,014	0,018
2.02	0,003	0,008
2.03	0,002	0,006
3.00	0,005	0,009
3.01	0,005	0,012
3.02	0,006	0,005
3.06	0,002	0,016
3.03	0,004	0,017
3.07	0,004	0,005
3.04	0,007	0,017
3.08	0,001	0,006
3.05	0,004	0,009
3.09	0,001	0,011
1.29	0,011	0,0012
1.30	0,01	0,0042
1.31	0,01	0,0115
1.32	0,005	0,0025
1.33	0,001	0,0023
1.34	0,012	0,001
2.04	0,012	0,0019
3.10	0,002	0,005
4.00	0,01	0,0038
4.01	0,003	0,0036
5.00	0,007	0,0176

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 IC_{50} comprendidos entre 0,0005 μM y 500 μM , otros compuestos particulares tienen valores de IC_{50} comprendidos entre 0,0005 μM y 50 μM , los compuestos más especiales tienen valores de IC_{50} comprendidos entre 0,0005 μM y 5 μM . Estos resultados se han obtenido realizando en ensayo enzimático descrito previamente.

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

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

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

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

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

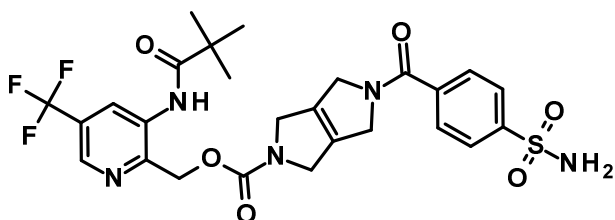
Todos los compuestos de los ejemplos y compuestos intermedios se obtienen en atmósfera de nitrógeno, si no se indica otra cosa.

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-(4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo



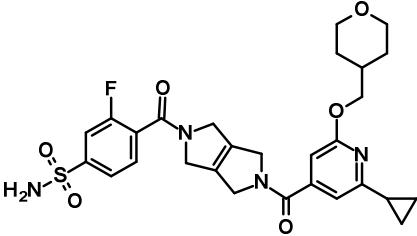
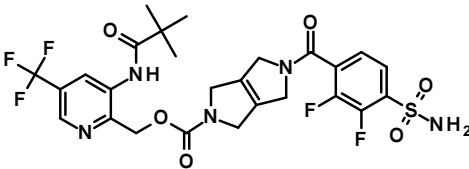
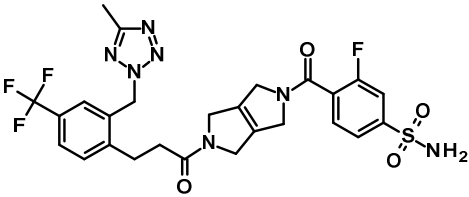
A una solución del diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4; 50 mg, 92,7 μ moles), la 4-metilmorfolina (46,9 mg, 464 μ moles) y el ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0; 19,4 mg, 92,7 μ moles) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añade el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (35,3 mg, 92,7 μ moles). Se agita la solución transparente de color marrón oscuro a temperatura ambiente durante 18 h y después se reparte entre una solución acuosa sat. de hidrogenocarbonato sódico y una mezcla 4:1 de acetato de etilo y 2-metiltetrahidrofurano. 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/solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (41 mg, 74%). Espuma ligeramente amarilla, EM: 596,2 (M+H)⁺.

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen de modo similar al ejemplo 1, reemplazando el diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto

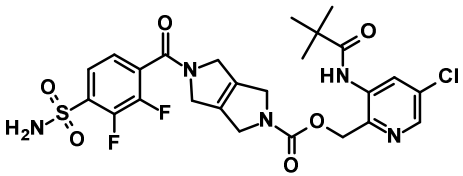
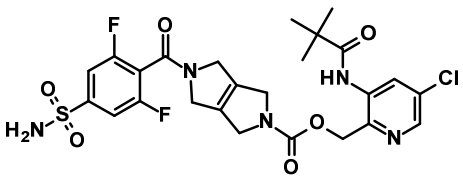
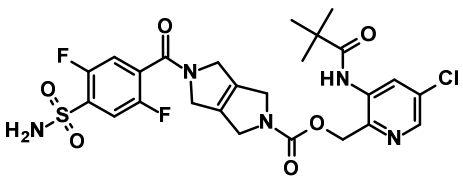
intermedio 4) por una amina apropiada y el ácido 4-sulfamoilbenzoico por otro ácido carboxílico apropiado.

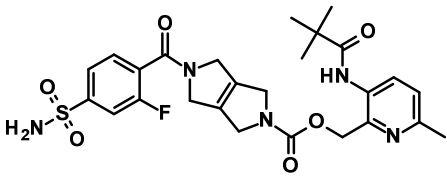
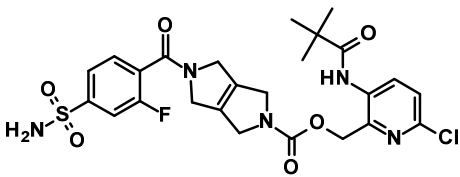
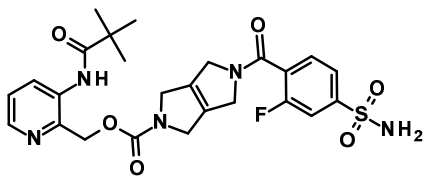
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.0 1	2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7)	632,2 (M+H) ⁺
1.0 2	2-(3-cloro-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 3-cloro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 62971-72-6)	630,1 (M+H) ⁺
1.0 3	2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 3-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	614,2 (M+H) ⁺

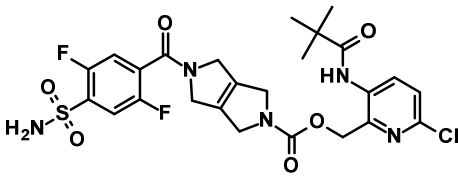
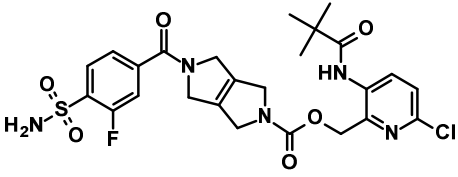
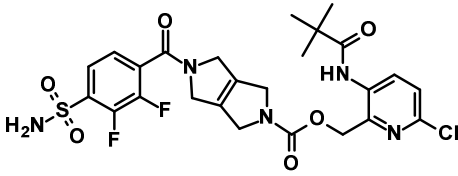
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.0 4	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)-5- (trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (3- pivalamido-5-(trifluormetil)piridin- 2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 2-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	614,2 (M+H) ⁺
1.0 5	2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)-5- (trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (3- pivalamido-5-(trifluormetil)piridin- 2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 5- sulfamoilpicolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	597,2 (M+H) ⁺
1.0 6	5-(4-sulfamoilbenzoil)-3,4,5,6- tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de 4- (trifluormetoxi)-bencilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de 4-(trifluormetoxi)- bencilo (compuesto intermedio 1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)	510,2 (M-H) ⁻
1.0 7	6-[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il- metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6- tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil]piridina-3-sulfonamida	[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 5- sulfamoilpicolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	552,3 (M-H) ⁻

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.0 8	4-[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-3-fluorbenceno-sulfonamida 	[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 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	569,3 (M-H) ⁻
1.0 9	2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)-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) / ácido 2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	632,2 (M+H) ⁺
1.1 0	3-fluor-4-(5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)-fenil)propanoil)-1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	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) / ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	608,2 (M+H) ⁺

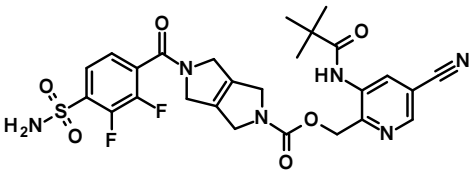
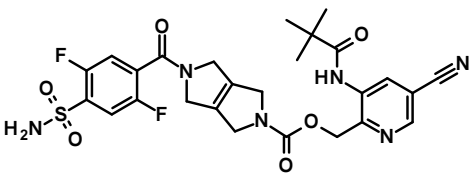
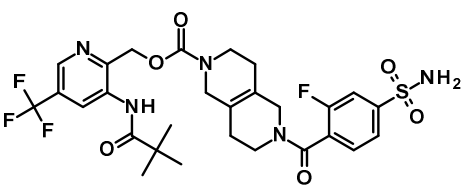
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.1 1	2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)-5- (trifluormetil)-piridin-2-il]metilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (3-pivalamido-5- (trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.02)	632,2 (M+H) ⁺
1.1 2	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- (2,2-di- metilpropanoilamino)piridin-2-il]- metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02 / ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	580,2 (M+H) ⁺
1.1 3	2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02) / ácido 3-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	580,2 (M+H) ⁺

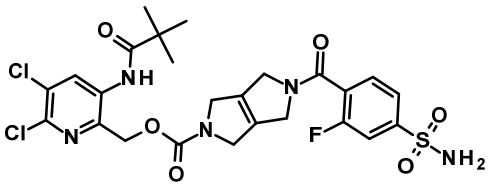
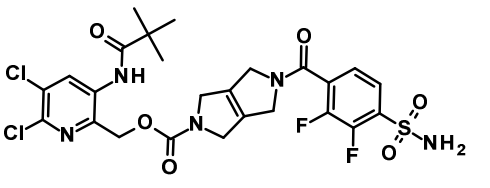
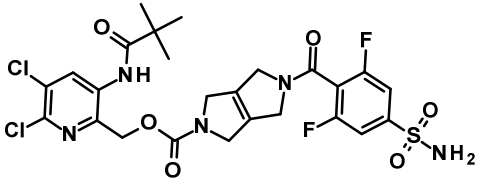
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.1 4	2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02) / ácido 2,3-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	598,3 (M+H) ⁺
1.1 5	2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02) / ácido 2,6-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.02)	598,3 (M+H) ⁺
1.1 6	2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.02) / ácido 2,5-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7)	598,3 (M+H) ⁺

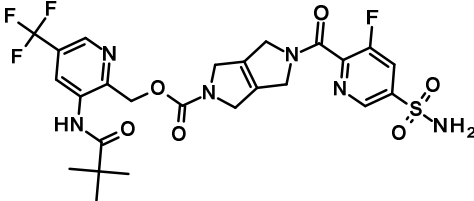
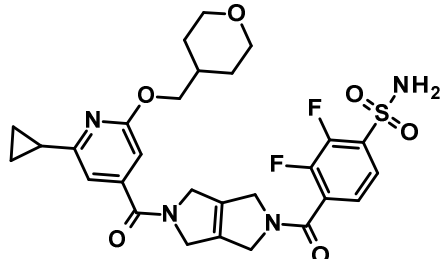
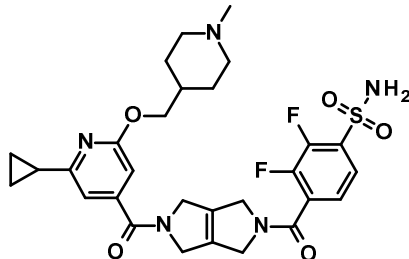
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.1 7	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)-6- metilpiridin-2-il]-metilo 	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (6-metil-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.07) / ácido 2-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	560,4 (M+H) ⁺
1.1 8	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (6-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.04) / ácido 2-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	580,3 (M+H) ⁺
1.1 9	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)piridin-2- il]metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (3-pivalamido- piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.05) / ácido 2-fluor- 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	544,4 (M-H) ⁻

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.2 0	2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (6-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.04) / ácido 2,5-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7)	598,3 (M+H) ⁺
1.2 1	2-(3-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (6-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.04) / ácido 3-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	580,3 (M+H) ⁺
1.2 2	2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (6-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.04) / ácido 2,3-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	598,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.2 3	2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [6-cloro-3- (2,2-dimetilpropanoilamino)piridin- 2-il]-metilo	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)- carboxilato de (6-cloro-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.04) / ácido 2,6-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.02)	598,3 (M+H) ⁺
1.2 4	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano- 3-(2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]- metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-ciano-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.06) / ácido 2-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	571,5 (M+H) ⁺
1.2 5	2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano- 3-(2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]- metilo	diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-ciano-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.06) / ácido 2,6-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.02)	589,3 (M+H) ⁺

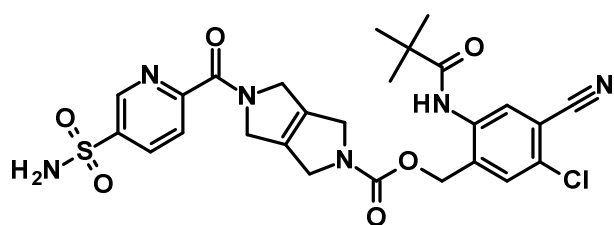
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.2 6	2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano- 3-(2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]- metilo	 diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-ciano-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.06) / ácido 2,3-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	589,3 (M+H) ⁺
1.2 7	2-(2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-ciano- 3-(2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2-il]- metilo	 diclorhidrato del 3,4,5,6- tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol- 2(1H)-carboxilato de (5-ciano-3- pivalamidopiridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.06) / ácido 2,5-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7)	589,3 (M+H) ⁺
1.2 8	6-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 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- hexahidro-2,6-naftiridina-2(1H)- carboxilato de (3-pivalamido-5- (trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4.01) / ácido 2-fluor-4- sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	642,3 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.2 9	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[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-pirrolo[3,4-c]pirrol-5- carboxilato de [5,6-dicloro-3- (2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2- il]metilo (compuesto intermedio 4.03) / ácido 2-fluor-4-sulfamoil- benzoico (CAS-RN 714968-42- 0)	614,2 (M+H) ⁺
1.3 0	2-(2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[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-pirrolo[3,4-c]pirrol-5- carboxilato de [5,6-dicloro-3- (2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2- il]metilo (compuesto intermedio 4.03) / ácido 2,3-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	630,3 (M-H) ⁻
1.3 1	2-(2,6-difluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[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-pirrolo[3,4-c]pirrol-5- carboxilato de [5,6-dicloro-3- (2,2- dimetilpropanoilamino)piridin-2- il]metilo (compuesto intermedio 4.03) / ácido 2,6-difluor-4- sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.02)	632,2 (M+H) ⁺

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
1.3 2	2-(3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2-dimetilpropanoilamino)-5-(trifluor-metil)piridin-2-il]metilo 	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4) / ácido 3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carboxílico (compuesto intermedio 11)	615,2 (M+H) ⁺
1.3 3	4-[5-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-il-metoxi)piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-2,3-difluorbenceno-sulfonamida 	[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 2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	589,2 (M+H) ⁺
1.3 4	4-[5-[2-ciclopropil-6-[(1-metil-piperidin-4-il)metoxi]piridina-4-carbonil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-2,3-difluor-bencenosulfonamida 	[2-ciclopropil-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahidro-1H-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-il)metanona (compuesto intermedio 2.01) / ácido 2,3-difluor-4-sulfamoilbenzoico (compuesto intermedio 7.01)	602,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 2

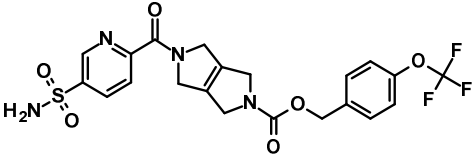
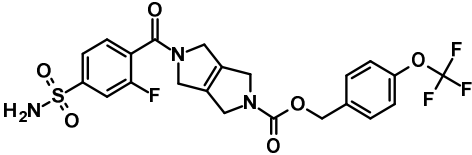
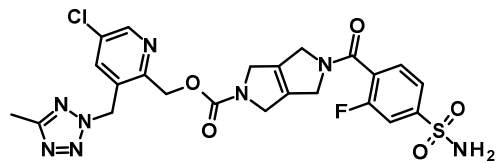
2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)fenil]metilo



A una solución transparente incolora de la N-(4-cloro-5-ciano-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida (compuesto intermedio 6; 35 mg, 131 μ moles) se le añade a temperatura ambiente el 1,1'-carbonildiimidazol (21,3 mg, 131 μ moles). Pasados 90 min se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 30 min, se deja enfriar a temperatura ambiente y se le añaden el diclorhidrato de la 6-(1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 5.01; 48,2 mg, 131 μ moles) y la trietilamina (66,4 mg, 656 μ moles). Se calienta la mezcla reaccionante a reflujo durante 18 h y después 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. Se tritura el residuo en diclorometano y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (41 mg, 53%). Sólido blanco, EM: 585,2 (M–H)[–].

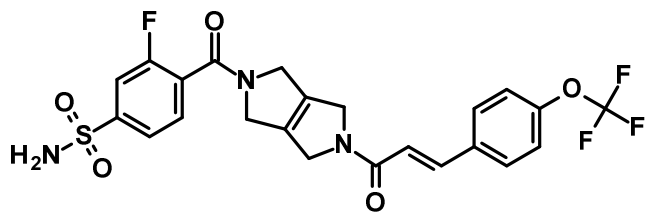
Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen de modo similar al ejemplo 2, reemplazando el diclorhidrato de 6-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 5.01) por una amina apropiada y la N-(4-cloro-5-ciano-2-(hidroximetil)-fenil)pivalamida (compuesto intermedio 6) por un alcohol apropiado.

ej.	nombre sistemático	amina / alcohol	EM, m/e
2.0 1	6-(2-fluor-4-sulfamoylbenzoyl)-1,3,4,5,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2-carboxilato de [4-(trifluorometoxi)-fenil]metilo	clorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,6-naftiridina-2-carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5.02) / (4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1736-74-9)	556,3 (M–H) [–]

2.0 2	2-(5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [4- (trifluormetoxi)-fenil]metilo 	diclorhidrato de la 6- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)piridina-3- sulfonamida (compuesto intermedio 5.01) / (4- (trifluormetoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1736-74-9)	511,2 (M-H) ⁻
2.0 3	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [4- (trifluormetoxi)-fenil]metilo 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / (4- (trifluor- metoxi)fenil)metanol(CAS-RN 1736-74-9)	528,2 (M-H) ⁻
2.0 4	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [5-cloro-3- [(5-metil-tetrazol-2-il)metil]piridin- 2-il]metilo 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / [5- cloro-3-[(5-metiltetrazol-2- il)metil]piridin-2-il]metanol (compuesto intermedio 10)	577,1 (M+H) ⁺

Ejemplo 3

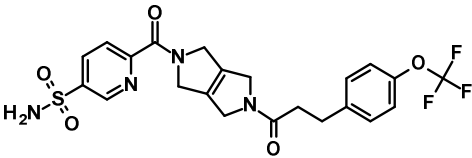
3-fluor-4-[2-[(E)-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]prop-2-enoil]-1,3,4,6-
tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-bencenosulfonamida

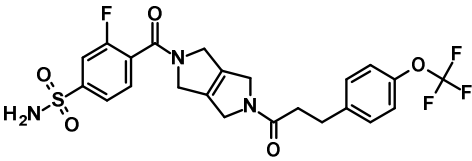
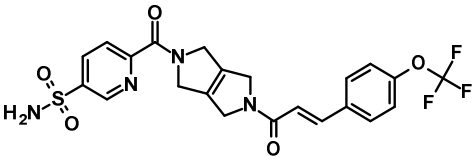
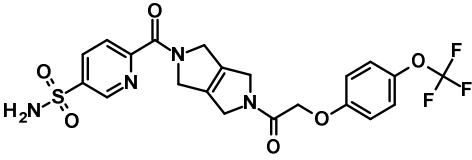
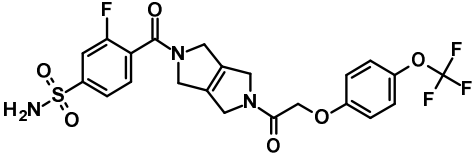


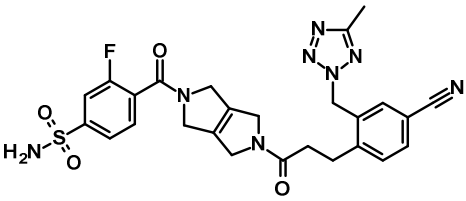
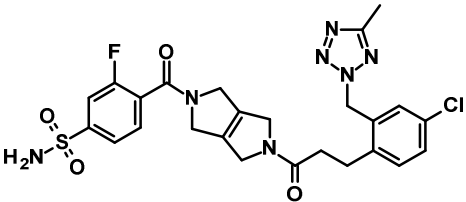
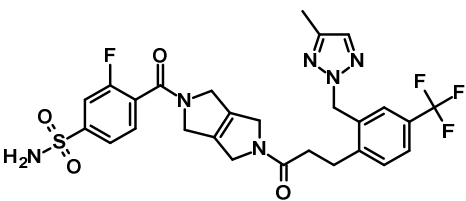
A una solución transparente de color marrón del diclorhidrato de la 3-fluor-4-
(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida (compuesto

intermedio 5; 51,9 mg, 135 µmoles), el ácido (E)-3-(4-(trifluormetoxi)fenil)acrílico (CAS-RN 199679-35-1; 31,4 mg, 135 µmoles) y la 4-metilmorfolina (68,3 mg, 675 µmoles) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se le añade el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (51,4 mg, 135 µmoles) y 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 / 2-metiltetrahidrofurano. 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. Se tritura el residuo con acetato de etilo/heptano y se recoge el precipitado por filtración, obteniéndose el compuesto epigrafiado (45 mg, 63%). Sólido blanco, EM: 524,2 (M–H)[–].

Los compuestos de los ejemplos siguientes se obtienen de modo similar al ejemplo 3, reemplazando el diclorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida (compuesto intermedio 5) por una amina apropiada y el ácido (E)-3-(4-(trifluormetoxi)fenil)-acrílico (CAS-RN 199679-35-1) por otro ácido carboxílico apropiado.

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
3.0 1	6-[2-[3-[4-(trifluormetoxi)fenil]-propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-piridina-3-sulfonamida 	diclorhidrato de la 6-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida (compuesto intermedio 5.01) / ácido 3-(4-(trifluormetoxi)fenil)-propanoico (CAS-RN 886499-74-7)	509,2 (M–H) [–]

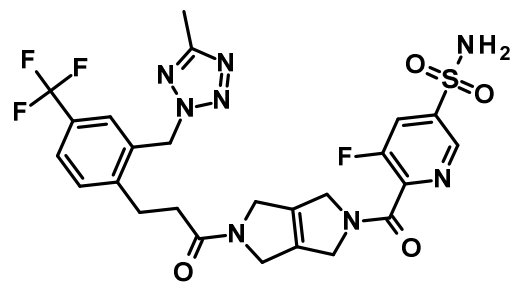
ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
3.0 2	3-fluor-4-[2-[3-[4-(trifluormetoxi)- fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]- bencenosulfonamida 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo- [3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-(4- (trifluormetoxi)fenil)propanoico (CAS-RN 886499-74-7)	526,2 (M–H) [–]
3.0 3	6-[2-[(E)-3-[4-(trifluormetoxi)fenil]- prop-2-enoil]-1,3,4,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]- piridina-3-sulfonamida 	diclorhidrato de la 6- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)piridina-3- sulfonamida (compuesto intermedio 5.01) / ácido (E)-3- (4-(trifluormetoxi)-fenil)acrílico (CAS-RN 199679-35-1)	507,2 (M–H) [–]
3.0 4	6-[2-[2-[4-(trifluormetoxi)fenoxi]- acetil]-1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carbonil]piridina-3- sulfonamida 	diclorhidrato de la 6- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)piridina-3- sulfonamida (compuesto intermedio 5.01) / ácido 2-(4- (trifluormetoxi)-fenoxi)acético (CAS-RN 72220-50-9)	511,2 (M–H) [–]
3.0 5	3-fluor-4-[2-[2-[4-(trifluormetoxi)- fenoxi]acetil]-1,3,4,6-tetrahidro- pirrolo[3,4-c]pirrol-5-carbonil]- bencenosulfonamida 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 2-(4- (trifluormetoxi)fenoxi)acético (CAS-RN 72220-50-9)	528,2 (M–H) [–]

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
3.0 6	4-[2-[3-[4-ciano-2-[(5-metil- tetrazol-2-il)metil]fenil]-propanoil]- 1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4- c]pirrol-5-carbonil]-3- fluorbencenosulfonamida 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-(4-ciano-2-[(5-metil- 2H-tetrazol-2-il)- metil]fenil)propanoico (compuesto intermedio 8.01)	565,3 (M+H) ⁺
3.0 7	4-[2-[3-[4-cloro-2-[(5-metil- tetrazol-2-il)metil]fenil]-propanoil]- 1,3,4,6-tetrahidro-pirrolo[3,4- c]pirrol-5-carbonil]-3- fluorbencenosulfonamida 	diclorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-(4-cloro-2-[(5-metil- 2H-tetrazol-2- il)metil]fenil)propanoico (compuesto intermedio 8.02)	574,3 (M+H) ⁺
3.0 8	3-fluor-4-[2-[3-[2-[(4-metil- triazol-2-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]- propanoil]-1,3,4,6- tetrahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-5- carbonil]benceno-sulfonamida 	clorhidrato de la 3-fluor-4- (1,2,3,4,5,6- hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2- carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-(2-[(4-metil-2H-1,2,3- triazol-2-il)-metil]-4- (trifluormetil)fenil)-propanoico (compuesto intermedio 8.03)	604,4 (M-H) ⁻

ej.	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
3.09	3-fluor-4-[2-[3-[2-[(4-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)methyl]-4-(trifluorometil)-fenil]-propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-2-yl]pirrol-5-carbonil]benceno-sulfonamida	clorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol-2-carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-[2-[(4-metil-1H-1,2,3,4-tetrazol-5-yl)methyl]-4-(trifluorometil)-fenil]-propanoico (compuesto intermedio 9)	605,5 (M-H) ⁻
3.10	3-fluor-4-[2-[3-[3-[(5-metiltetrazol-2-yl)methyl]-5-(trifluorometil)piridin-2-yl]-propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-2-yl]pirrol-5-carbonil]benceno-sulfonamida	clorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrol-2-carbonil)benceno-sulfonamida (compuesto intermedio 5) / ácido 3-[3-[(5-metiltetrazol-2-yl)methyl]-5-(trifluorometil)piridin-2-yl]propanoico (compuesto intermedio 8.04)	609,2 (M+H) ⁺

Ejemplo 4

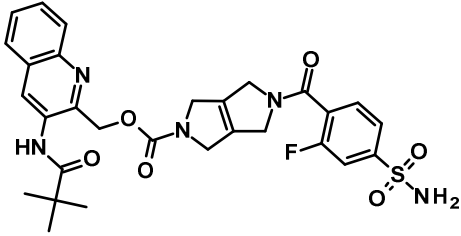
5-fluor-6-[2-[3-[2-[(5-metiltetrazol-2-yl)methyl]-4-(trifluorometil)fenil]propanoil]-1,3,4,6-tetrahidropirrol-2-yl]pirrol-5-carbonil]piridina-3-sulfonamida



Se añade el ácido trifluoracético (199 mg, 1,75 mmoles) a una solución del 5-(3-fluor-5-sulfamoilpicolinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 12; 36 mg, 87,3 μmoles) en diclorometano (3 ml).

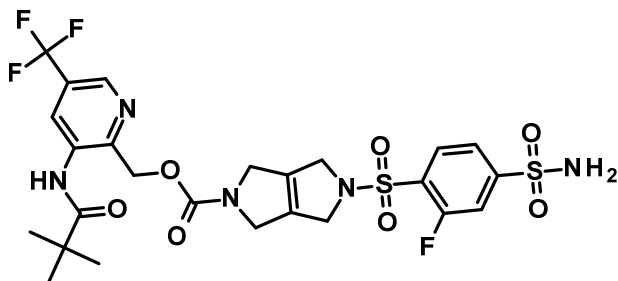
Se agita la mezcla reaccionante a 40 °C durante 2 h. Se concentra la mezcla directamente y se reúne el residuo con N,N-dimetilformamida (3 ml), N-metilmorfolina (88,3 mg, 873 µmoles), ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoico (compuesto intermedio 8; 27,4 mg, 87,3 µmoles) y finalmente con hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (36,5 mg, 96 µmoles). Se agita la mezcla a temperatura ambiente 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/solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (34 mg, 64%). Sólido blanco, EM: 609,2 (M+H)⁺.

Se obtiene el compuesto del ejemplo siguiente de modo similar al ejemplo 4, reemplazando el 5-(3-fluor-5-sulfamoilpicolinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (compuesto intermedio 12) por un carbamato apropiado y el ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoico (compuesto intermedio 8) por otro ácido carboxílico apropiado.

ej.	nombre sistemático	carbamato / ácido carboxílico	EM, m/e
4.0 1	2-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)- 1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]pirrol-5-carboxilato de [3-(2,2- dimetil-propanoilamino)quinolin-2- il]metilo 	1,3,4,6-tetrahidropirrolo[3,4- c]-pirrol-2,5-dicarboxilato de 5-O-tert-butilo y 2-O-[[3-(2,2- di- metilpropanoilamino)quinolin- 2-il]metilo] (compuesto intermedio 13) / ácido 2-fluor- 4-sulfamoilbenzoico (CAS- RN 714968-42-0)	596,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 5

5-(2-fluor-4-sulfamoilfenil)sulfonil-1,3,4,6-tetra-hidropirrollo[3,4-c]pirrol-2-carboxilato de [3-(2,2-dimetil-propanoilamino)-5-(trifluormetil)piridin-2-il]metilo



A una solución del diclorhidrato del 3,4,5,6-tetra-hidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo (compuesto intermedio 4; 60 mg, 134 μ moles) y piridina (106 mg, 1,34 mmoles) en tetrahidrofurano (2 ml) se le añade una solución del cloruro de 2-fluor-4-sulfamoilbenceno-1-sulfonilo (CAS-RN 52295-72-4; 72,3 mg, 240 μ moles) en tetrahidrofurano (2 ml). Se agita la mezcla reaccionante a 50°C durante 48 h y 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 acetato de etilo / heptano de 1:1 a 4:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (42 mg, 48%). Sólido blanco, EM: 650,2 (M+H)⁺.

Compuestos intermedios

Compuesto intermedio 1

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

Paso 1: 5-(4-(trifluormetoxi)bencil) 4,6-dihidro-pirrollo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo

A una solución de [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, después se le añaden la trietilamina (736 mg, 7,28 mmoles) y el clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrollo[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 / solución acuosa de amoníaco al 25 %) se obtiene el compuesto epigrafiado (458 mg, 88%). Semisólido marrón, EM: 446,1 ($M+NH_4$)⁺.

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

A una solución marrón del 4,6-dihidropirrol[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-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il)metanona

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

A una solución del clorhidrato del 3,4,5,6-tetra-hidropirrol[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-dihidro-piridina-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/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-((tetrahydro-2H-piran-4-il)-metoxi)isonicotinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[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-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (385 mg, 985 μ moles), carbonato potásico (272 mg, 1,97 mmoles), 4-(yodometil)tetrahydro-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/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-tetrahydro-1H-pirrol[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-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (386 mg, 822 μ moles) en diclorometano (8 ml), pasadas 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)⁺.

Compuesto intermedio 2.01

[2-ciclopropil-6-[(1-metilpiperidin-4-il)metoxi]-piridin-4-il]-(2,3,4,6-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il)metanona

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 2, reemplazando el 4-(yodometil)-tetrahydro-2H-pirano por el bromhidrato de la 4-(bromometil)-1-metilpiperidina (CAS-RN 98338-26-2). Aceite amarillo, EM: 383,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 3

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

Paso 1: 5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-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-(trifluormetil)fenil)propanoico (compuesto intermedio 8). 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-pirrol-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 del 5-(3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (573 mg, 1,07 mmoles) en diclorometano (5 ml) y pasadas 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 diclorometano/metanol/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)⁺.

Compuesto intermedio 4

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

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

A una mezcla ligeramente marrón del clorhidrato de 3,4,5,6-tetrahidropirrol-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 agua y 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-dihidropirrolo[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-tert-butilo y 5-((3-pivalamido-5-(trifluormetil)piridin-2-il)metilo)

A una solución del 5-(clorocarbonil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (834 mg, 3,06 mmoles) en acetonitrilo (60 ml) se le añaden la N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)-pivalamida (compuesto intermedio 14; 650 mg, 2,35 mmoles) y el 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 sólido 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/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-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-5-(trifluor-metil)piridin-2-il)metilo

A una solución ligeramente amarilla de 4,6-dihidro-pirrolo[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 ácido clorhídrico (5–6 M en 2-propanol, 10,1 ml, 50,5 mmoles), pasadas 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)[–].

Se obtienen los compuestos intermedios siguientes de modo similar al compuesto intermedio 4 reemplazando el clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1) por una amina

apropiada y la N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)-piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 14) 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-(trifluorometil)piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 14)	439,4 (M–H) [–]
4.02	diclorhidrato de 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 14.01)	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)-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto intermedio 14.02)	411,3 (M–H) [–]
4.04	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (6-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-[6-cloro-2-(hidroximetil)-piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida (compuesto intermedio 14.03)	379,1 (M+H) ⁺
4.05	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (3-pivalamido-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-[2-(hidroximetil)-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto intermedio 14.04)	345,2 (M+H) ⁺

nº	nombre sistemático	amina / alcohol	EM, m/e
4.06	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (5-ciano-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-ciano-2-(hidroximetil)-piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 6.01)	368,4 (M-H) ⁻
4.07	diclorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de (6-metil-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-[2-(hidroximetil)-6-metil-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto intermedio 14.05)	359,2 (M+H) ⁺

Compuesto intermedio 5

diclorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida

Paso 1: 5-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-3,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo

Se añade a 0°C el hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (623 mg, 1,64 mmoles) a una solución del clorhidrato de 3,4,5,6-tetra-hidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1; 404 mg, 1,64 mmoles), el ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0; 359 mg, 1,64 mmoles) y la 4-metilmorfolina (828 mg, 8,19 mmoles) en N,N-dimetilformamida (10 ml). Pasados 10 min se retira el baño de hielo, después de 16 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 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 acetato de etilo a metanol) se obtiene el compuesto epigrafiado (555 mg; 82%). Sólido ligeramente amarillo. EM: 412,1 (M+H)⁺.

Paso 2: diclorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida

A una solución de 5-(2-fluor-4-sulfamoilbenzoil)-3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (570 mg, 1,39 mmoles) en 2-propanol (4 ml) se le añade a temperatura ambiente una solución de ácido clorhídrico (5 M – 6 M en 2-propanol, 6,1 ml, 30,5 mmoles), pasadas 18 h se concentra la mezcla reaccionante con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (448 mg, 84%). Sólido ligeramente rojo, EM: 310,1 (M–H)[–].

Se obtienen los compuestos intermedios siguientes de modo similar al compuesto intermedio 5, reemplazando el clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo por una amina apropiada y el ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico por otro ácido carboxílico apropiado.

nº	nombre sistemático	amina / ácido carboxílico	EM, m/e
5.01	diclorhidrato de la 6-(1,2,3,4,5,6-hexahidropirrolo-[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-3-sulfonamida	clorhidrato del 3,4,5,6-tetrahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1208929-16-1) / ácido 5-sulfamoil-picolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	293,1 (M–H) [–]
5.02	clorhidrato de la 3-fluor-4-(1,2,3,4,5,6,7,8-octahidro-2,6-naftiridina-2-carbonil)benceno-sulfonamida	3,4,5,6,7,8-hexahidro-2,6-naftiridina-2(1H)-carboxilato de tert-butilo (CAS-RN 1528909-20-7) / ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	338,3 (M–H) [–]

Compuesto intermedio 6

N-(4-cloro-5-ciano-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida

Paso 1: 4-bromo-5-cloro-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)-benzoato de metilo

A una solución marrón del 2-amino-4-bromo-5-cloro-benzoato de metilo (CAS-RN 1445322-56-4; 311 mg, 1,06 mmoles) en piridina (4 ml) se le añade a 0°C el cloruro de pivaloílo (215 mg, 1,74 mmoles). Pasados 20 min se retira el baño de

hielo. Se sigue agitando a 50°C durante 3 h más y 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 / heptano de 3:7 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (279 mg, 76%). Sólido blanco, EM: 350,1 (M+H)⁺.

Paso 2: 5-cloro-4-ciano-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)-benzoato de metilo

Con irradiación de microondas se calienta durante 20 min a 130°C una mezcla de 4-bromo-5-cloro-2-(2,2-dimetilpropanoilamino)benzoato de metilo (274 mg, 786 µmoles), tris(dibencilidenoacetona)dipaladio(0) (CAS-RN 51364-51-3; 7,2 mg, 7,86 µmoles), 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno (CAS-RN 12150-46-8; 13,1 mg, 23,6 µmoles), cianuro de cinc (50,8 mg, 432 µmoles), cinc en polvo (2,06 mg, 31,4 µmoles) y acetato de cinc (5,77 mg, 31,4 µmoles), N,N-dimetilformamida (8 ml) y agua (50 µl). Después de separar el material insoluble con vacío y de concentrar el líquido filtrado, se reparte el residuo entre una solución acuosa de hidrogenocarbonato sódico al 50 % 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 heptano a diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (213 mg, 92%). Sólido ligeramente amarillo, 295,0 (M+H)⁺.

Paso 3: N-(4-cloro-5-ciano-2-(hidroximetil)fenil)-pivalamida

A una solución del 5-cloro-4-ciano-2-pivalamidobenzoato de metilo (204 mg, 692 µmoles) en tetrahidrofurano (5 ml) se le añade una solución de cloruro cálcico (154 mg, 1,38 mmoles) en etanol (5 ml), después se añade en tres porciones el borhidruro sódico (105 mg, 2,77 mmoles) 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 heptano/acetato de etilo de 4:1 a 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (153 mg, 83%). Sólido blanco, EM: 267,2(M+H)⁺.

Compuesto intermedio 6.01

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

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al ejemplo 6, reemplazando el 2-amino-4-bromo-5-clorobenzoato de metilo (CAS-RN 1445322-56-4) por el 3-amino-5-bromopicolinato de metilo (CAS-RN 1072448-08-8). Sólido ligeramente amarillo, EM: 234,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 7

ácido 2,5-difluor-4-sulfamoilbenzoico

A una suspensión agitada de la 2,5-difluor-4-metilbencenosulfonamida (CAS-RN 1204573-30-7; 500 mg, 2,29 mmoles) en agua (25 ml) a reflujo se le añade en porciones el permanganato potásico (1,63 g, 10,3 mmoles) durante 2 h. Se agita la mezcla reaccionante a reflujo durante 30 min más, se deja enfriar y se agita a temperatura ambiente durante 24 h más. Después de separar el material insoluble por filtración se acidifica el líquido filtrado a pH 1 con una solución acuosa de ácido clorhídrico del 37 % y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico y se concentran a sequedad, obteniéndose el compuesto epigrafiado (394 mg, 65%). Sólido blanco, EM: 236,0 (M-H)⁻.

Se obtienen los compuestos intermedios siguientes de modo similar al compuesto intermedio 7, reemplazando la 2,5-difluor-4-metilbencenosulfonamida por otro material de partida apropiado.

nº	nombre sistemático	material de partida	EM, m/e
7.0 1	ácido 2,3-difluor-4-sulfamoil-benzoico	2,3-difluor-4-metil-benceno-sulfonamida (CAS-RN 1204573-30-7)	236,0 (M-H) ⁻
7.0 2	ácido 2,6-difluor-4-sulfamoil-benzoico	3,5-difluor-4-metil-benceno-sulfonamida (CAS-RN 1239964-24-9)	236,0 (M-H) ⁻

Compuesto intermedio 8

ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(tri-fluormetil)fenil)propanoico

Paso 1: 2-(2-bromo-5-(trifluormetil)bencil)-5-metil-2H-tetrazol

Se calienta a reflujo durante 1 h una mezcla de 5-metil-2H-tetrazol (CAS-RN 4076-36-2; 1,50 g, 17,5 mmoles), carbonato potásico (2,42 g, 17,5 mmoles), 1-bromo-2-(bromo-metil)-4-(trifluormetil)benceno (CAS-RN 886496-63-5; 5,73 g, 17,5

mmoles) y acetona (75 ml). Después de enfriar se reparte la mezcla reaccionante entre agua-hielo y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra con vacío. Por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano a acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,62 g, 46%). Aceite incoloro, EM: 321,0 (M+H)⁺.

Paso 2: (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)acrilato de etilo

A una solución incolora de 2-(2-bromo-5-(trifluor-metil)bencil)-5-metil-2H-tetrazol (2,62 g, 8,16 mmoles) en N,N-dimetilformamida (32 ml) se le añaden la trietilamina (2,48 g, 24,5 mmoles), acrilato de etilo (990 mg, 9,79 mmoles), acetato de paladio (II) (36,6 mg, 163 μmoles) y tri-o-tolilfosfina (CAS-RN 6163-58-2; 199 mg, 653 μmoles). Se somete la mezcla reaccionante ligeramente amarilla a vacío y se neutraliza el vacío con argón. Se agita la mezcla a 120°C durante 17 h y 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 heptano a acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (2,48 g, 89%). Sólido blanco, EM: 341,1 (M+H)⁺.

Paso 3: 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(tri-fluormetil)fenil)propanoato de etilo

Con presión de hidrógeno (1 bar) y en presencia de paladio (al 10% sobre carbón activo; 407 mg, 382 μmoles) se agita una solución de (E)-3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)-metil)-4-(trifluormetil)fenil)-acrilato de etilo (2,60 g, 7,64 mmoles) en etanol (32 ml). Pasadas 18 h se separa el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas y se concentra el líquido filtrado, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,30 g, 88%). Aceite gris, EM: 343,1 (M+H)⁺.

Paso 4: ácido 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)propanoico

A una solución de 3-(2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)-4-(trifluormetil)fenil)-propanoato de etilo (2,3 g, 6,72 mmoles) en tetrahidrofurano (25 ml) y agua (25 ml) se le añade hidróxido de litio monohidratado (564 mg, 13,4 mmoles), se agita la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 18 h, se concentra parcialmente

con el fin de eliminar el tetrahidrofurano. Se acidifica la fase acuosa con una solución acuosa 1M de ácido clorhídrico hasta pH 1 y se extrae varias veces con acetato de etilo. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con sulfato magnésico, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (2,21 g, rendimiento cuantitativo). Aceite ligeramente amarillo, EM: 313,2 (M–H)[–].

Se obtienen los compuestos intermedios siguientes de modo similar al compuesto intermedio 8, reemplazando el 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluormetil)benceno (CAS-RN 886496-63-5) y el 5-metil-2H-tetrazol por un haluro y un azol, respectivamente.

nº	nombre sistemático	haluro / azol	EM, m/e
8.0 1	ácido 3-(4-ciano-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)–propanoico	4-bromo-3-(bromometil)-benzonitrilo (CAS-RN 190197-86-5) / 5-metil-2H-tetrazol	270,3 (M–H) [–]
8.0 2	ácido 3-(4-cloro-2-((5-metil-2H-tetrazol-2-il)metil)fenil)–propanoico	1-bromo-2-(bromometil)-4-cloro-benceno (CAS-RN 66192-24-3) / 5-metil-2H-tetrazol	279,2 (M–H) [–]
8.0 3	ácido 3-(2-((4-metil-2H-1,2,3-triazol-2-il)metil)-4-(trifluor-metil)fenil)propanoico	1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluor-metil)benceno (CAS-RN 886496-63-5) / 4-metil-1H-1,2,3-triazol	314,2 (M+H) ⁺
8.0 4	ácido 3-[3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-5-(trifluormetil)-piridin-2-il]propanoico	3-(bromometil)-2-cloro-5-(trifluor-metil)piridina (CAS-RN 1227588-09-1) / 5-metil-2H-tetrazol	314,2 (M–H) [–]

Compuesto intermedio 9

ácido 3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]propanoico

Paso 1: 2-(azidometil)-1-bromo-4-(trifluormetil)benceno

A una solución transparente incolora de 1-bromo-2-(bromometil)-4-(trifluormetil)benceno (CAS-RN 886496-63-5; 1,016 g, 3,20 mmoles) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se le añade la azida sódica (229 mg, 3,52 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a 120°C durante 24 h y se concentra con vacío. Se reparte el residuo entre una solución acuosa sat. 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 heptano a diclorometano) se obtiene el compuesto epigrafiado (520 mg; 58%). Líquido incoloro, EM: 281,0 (M+H)⁺.

Paso 2: 1-[[2-bromo-5-(trifluormetil)fenil]metil]-4-metiltriazol

Por irradiación de microondas se calienta a 100 °C durante 30 min una mezcla de 2-(azidometil)-1-bromo-4-(tri-fluormetil)benceno (591 mg, 2,11 mmoles), 1-(trimetilsilil)-1-propino (222 mg, 295 µl, 1,92 mmoles), bromuro de cobre (I) (41,3 mg, 288 µmoles), trietilamina (194 mg, 267 µl, 1,92 mmoles) y N,N-dimetilformamida (5 ml). Después de enfriar se reparte la mezcla reaccionante entre una solución acuosa sat. de cloruro amónico 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 una mezcla 1:4 de diclorometano/heptano a diclorometano y después a una mezcla 90:10:0,25 de diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25%) se obtiene el compuesto epigrafiado (214 mg, 35%). Aceite marrón oscuro, EM: 322,1 (M+H)⁺.

Paso 3: (E)-3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(tri-fluormetil)fenil]prop-2-enoato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 8, paso 2 a partir del 1-(2-bromo-5-(trifluormetil)bencil)-4-metil-1H-1,2,3-triazol. Sólido de color marrón oscuro, EM: 340,2 (M+H)⁺.

Paso 4: 3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluor-metil)fenil]propanoato de etilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 8, paso 3 a partir del (E)-3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]prop-2-enoato de etilo empleando metanol. Aceite marrón, EM: 342,2 (M+H)⁺.

Paso 5: ácido 3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]propanoico

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 8, paso 4, a partir del 3-[2-[(4-metiltriazol-1-il)metil]-4-(trifluormetil)fenil]propanoato de etilo. Sólido blanco, EM: 314,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 10

[5-cloro-3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]piridin-2-il]-metanol

Paso 1: 5-cloro-3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-piridina-2-carboxilato de metilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 8, paso 1, a partir del 3-(bromometil)-5-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 1260667-62-6). Sólido blanco, EM: 268,1 (M+H)⁺.

Paso 2: [5-cloro-3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]-piridin-2-il]metanol

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 6, paso 3, a partir del 5-cloro-3-[(5-metiltetrazol-2-il)metil]piridina-2-carboxilato de metilo. Semisólido blanco mate, EM: 240,1 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 11

ácido 3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carboxílico

Paso 1: N'-[(6-cloro-5-fluor-3-piridil)sulfonil]-N,N-dimetil-formamidina

Se añade por goteo una solución de 1,1-dimetoxi-N,N-dimetil-metanamina (CAS-RN 4637-24-5; 332 mg, 2,71 mmoles) en acetonitrilo (1 ml) a otra solución agitada de 6-cloro-5-fluor-piridina-3-sulfonamida (CAS-RN 1803571-80-3; 500 mg, 2,26 mmoles) en acetonitrilo (4 ml). Se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 1 h y se concentra directamente con alto vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (600 mg, rendimiento cuantitativo). Sólido blanco, EM: 266,1 (M+H)⁺.

Paso 2: 5-[(E)-dimetilaminometilenoamino]sulfonil-3-fluor-piridina-2-carboxilato de etilo

Con presión de monóxido de carbono (7 bares) se agita a 100°C una mezcla de N'-[(6-cloro-5-fluor-3-piridil)sulfonil]-N,N-dimetil-formamidina (150 mg, 565 μmoles), un complejo de diclorometano y dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (CAS-RN 95464-05-4; 55,3 mg, 67,7 μmoles), trietilamina (143 mg, 1,41 mmoles) y etanol (3 ml) y se concentra con vacío. Por cromatografía (gel de sílice, gradiente de heptano a una mezcla 1:2 de heptano / acetato de etilo) se obtiene el compuesto epigrafiado (118 mg, 62%). Sólido ligeramente rojo, EM: 304,1 (M+H)⁺.

Paso 2: ácido 3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carboxílico

A una solución del 5-[(E)-dimetilaminometilenoamino]-sulfonil-3-fluor-piridina-2-carboxilato de etilo (114 mg, 338 μmoles) en metanol (2 ml) se le añade una solución acuosa 2,5M de hidróxido sódico (2 ml, 5 mmoles). Se agita la solución

amarilla a temperatura ambiente durante 3 h y después se reparte entre una solución 1M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. Se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con sulfato magnésico, se filtra y se concentra, obteniéndose el compuesto epigrafiado (65 mg, 70%). Sólido ligeramente marrón, EM: 219,1(M-H)⁻.

Compuesto intermedio 12

2-(3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carbonil)-1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carboxilato de tert-butilo

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 5, paso 1, reemplazando el ácido 2-fluor-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0) por el ácido 3-fluor-5-sulfamoilpiridina-2-carboxílico (compuesto intermedio 11). Sólido blanco, EM: 413,2 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 13

1,3,4,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2,5-dicarboxilato de 5-O-tert-butilo y 2-O-[[3-(2,2-dimetil-propanoilamino)quinolin-2-il]metilo]

Se obtiene el compuesto epigrafiado de modo similar al compuesto intermedio 4, paso 1 y paso 2, reemplazando la N-(2-(hidroximetil)-5-(trifluormetil)piridin-3-il)pivalamida (compuesto intermedio 14) por la N-[2-(hidroximetil)-3-quinolil]-2,2-dimetil-propanamida (compuesto intermedio 14.06). Espuma ligeramente amarilla, EM: 495,3 (M+H)⁺.

Compuesto intermedio 14

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

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

A una solución marrón de 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). Se retira el baño de hielo después de 20 min. 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 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/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 ligeramente amarilla de 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), después se le añade 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/acetato de etilo a una mezcla 1:1) se obtiene el compuesto epigrafiado (1,97 g, 89%). Aceite viscoso ligeramente amarillo, EM: 277,1 (M+H)⁺.

Se obtienen los compuestos intermedios siguientes de modo similar al compuesto intermedio 14 reemplazando el 3-amino-5-(trifluormetil)picolinato de metilo (CAS-RN 866775-17-9) por otro material de partida apropiado.

nº	nombre sistemático	material de partida	EM, m/e
14.01	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) ⁺
14.02	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) ⁺
14.03	N-[6-cloro-2-(hidroximetil)piridin-3-il]-2,2-dimetilpropanamida	3-amino-6-cloro-piridina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 866807-26-3)	243,1 (M+H) ⁺
14.04	N-[2-(hidroximetil)-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida	3-aminopiridina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 36052-27-4)	209,2 (M+H) ⁺
14.05	N-[2-(hidroximetil)-6-metil-3-piridil]-2,2-dimetil-propanamida	3-amino-6-metil-piridina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 1228188-32-6)	223,2 (M+H) ⁺

nº	nombre sistemático	material de partida	EM, m/e
14.06	N-[2-(hidroximetil)-3-quinolil]- 2,2-dimetil-propanamida	3-aminoquinolina-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 1638641- 36-7)	259,2 (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:

	<u>por tableta</u>
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