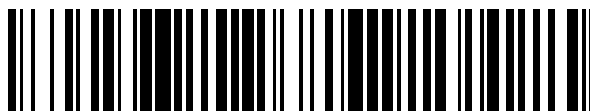


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 376 048**

51 Int. Cl.:
C07D 209/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 96 Número de solicitud europea: **07844898 .2**
96 Fecha de presentación: **06.11.2007**
97 Número de publicación de la solicitud: **2094658**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **02.09.2009**

54 Título: **COMPUESTOS TETRAHIDROCICLOPENTA[B]INDOL COMO MODULADORES DEL RECEPTOR DE ANDRÓGENOS.**

30 Prioridad:
20.11.2006 US 866484 P

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
08.03.2012

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
08.03.2012

73 Titular/es:
**ELI LILLY AND COMPANY
LILLY CORPORATE CENTER
INDIANAPOLIS, IN 46285, US**

72 Inventor/es:
**GAVARDINAS, Konstantinos;
GREEN, Jonathan Edward;
JADHAV, Prabhakar Kondaji y
MATTHEWS, Donald Paul**

74 Agente/Representante:
Carpintero López, Mario

ES 2 376 048 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Compuestos tetrahidrociclopenta[b]indol como moduladores del receptor de andrógenos

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a compuestos tetrahidrociclopenta[b]indol o sales de los mismos farmacéuticamente aceptables que son útiles como agentes terapéuticos, a composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos o sales, a procedimientos de uso de los compuestos o sales para tratar trastornos en pacientes y a productos e intermedios y procesos útiles en la síntesis de los compuestos.

Antecedentes de la invención

10 Los andrógenos esteroideos endógenos ejercen una gran influencia sobre una multitud de funciones fisiológicas. Los efectos de los andrógenos esteroideos (por ejemplo, testosterona y 5 α -dihidrotestosterona (DHT)) están mediados por el receptor de andrógenos (RA) y en la naturaleza pueden caracterizarse como anabólicos o androgénicos. Después de la unión a andrógenos, el RA experimenta un cambio conformacional pues se transloca al núcleo de la célula cuando se une en secuencias de ADN específicas denominadas elementos de respuesta a andrógenos (ERA) para iniciar o reprimir la transcripción de genes diana. Los efectos anabólicos (es decir construcción de tejidos) de los andrógenos incluyen aumento de masa y fuerza muscular y masa ósea, mientras que los efectos androgénicos (es decir masculinizantes) incluyen el desarrollo de características sexuales masculinas secundarias tales como tejidos reproductores internos (es decir próstata y vesícula seminal), genitalia externa (pene y escroto), libido y patrones de crecimiento del vello.

20 Tanto en hombres como en mujeres, las reducciones en cuanto a niveles de andrógenos, como puede ocurrir con el envejecimiento, están asociadas con efectos graves. Por ejemplo, a medida que el hombre envejece y los niveles de testosterona disminuyen, los huesos se debilitan, los índices de diabetes y de enfermedades cardiovasculares aumentan y la proporción de masa muscular con respecto a grasa disminuye. En las mujeres, niveles bajos en plasma de testosterona circulante están asociados con disminución de la libido, cansancio inexplicable, falta general de bienestar y, en mujeres posmenopáusicas, con una pérdida de densidad mineral ósea. Clínicamente, la aplicación principal de la androgenoterapia ha sido en el tratamiento de hipogonadismo en hombres. De manera significativa, también se ha demostrado que la terapia de sustitución con andrógenos en hombres con trastornos hipogonadales disminuye la reabsorción ósea y aumenta la masa ósea. Otras indicaciones para las que se han usado clínicamente los andrógenos incluyen el tratamiento de la pubertad tardía en varones, anemia, osteoporosis primaria y enfermedades relacionadas con atrofia muscular. Además, la terapia de sustitución con andrógenos se ha usado recientemente en hombres de edad avanzada y para la regulación de la fertilidad masculina. En mujeres, la androgenoterapia se ha usado clínicamente para el tratamiento de disfunción sexual o disminución de la libido.

35 Sin embargo, la androgenoterapia tiene limitaciones. Por ejemplo, los efectos secundarios no deseados de la androgenoterapia con esteroideos incluyen estimulación del crecimiento de la próstata y vesículas seminales. Además, la estimulación de tumores en la próstata y elevaciones del antígeno prostático específico (APE) (un indicio de riesgo de cáncer de próstata aumentado) se han asociado con el uso de andrógenos. Adicionalmente, se ha descubierto que, preparaciones de andrógenos esteroideos no modificados y modificados, sufren una degradación rápida en el hígado conduciendo a una escasa biodisponibilidad oral y a una corta duración de la actividad después de administración parenteral, a variaciones en niveles plasmáticos, hepatotoxicidad o reactividad cruzada con otros receptores hormonales esteroideos (por ejemplo el receptor de glucocorticoides RG, el receptor de mineralocorticoides (RM) y el receptor de progesterona (RP)). Adicionalmente, en mujeres, el uso de andrógenos esteroideos puede conducir a hirsutismo o a virilización.

45 Por tanto, en la técnica sigue existiendo una necesidad de alternativas para la androgenoterapia con esteroideos que posean propiedades farmacológicas beneficiosas de los andrógenos esteroideos, aunque con una probabilidad o frecuencia reducida de las limitaciones típicas asociadas con la androgenoterapia con esteroideos. Esfuerzos recientes para identificar sustitutos adecuados de andrógenos esteroideos se han centrado en la identificación de moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA) en tejidos que presentan un perfil de actividad diferenciado en tejidos androgénicos. En particular, preferentemente dichos agentes presentan actividad agonista de andrógenos en tejidos anabólicos tales como músculo o hueso, aunque solamente son agonistas parciales o incluso antagonistas en otros tejidos androgénicos tales como próstata y vesícula seminal.

50 Por tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar ligandos RA no esteroideos que posean actividad agonista de andrógenos. Más particularmente, es un objeto proporcionar agonistas de andrógenos no esteroideos que se unan al RA con mayor afinidad con respecto a los otros receptores de hormonas esteroideas. Incluso más particularmente, es un objeto proporcionar moduladores selectivos del receptor de andrógenos (MSRA) en tejidos que presenten actividad agonista de andrógenos en músculo o huesos, aunque solamente actividad agonista parcial, antagonista parcial o antagonista en tejidos androgénicos tales como la próstata o vesícula seminal.

55 Las siguientes referencias proporcionan ejemplos del estado actual de la técnica a la que se refiere la presente invención:

En Brown, *Endocrinology* (2004); 145(12): 5417-5419 se proporciona una revisión de moduladores selectivos no esteroideos del receptor de andrógenos.

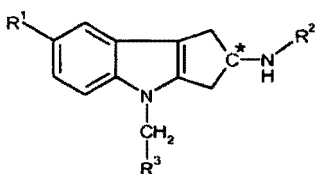
En Cadilla y col., *Curr. Top. Med. Chem* (2006); 6(3): 245-270 se proporciona una revisión de moduladores del receptor de andrógenos.

- 5 En Segal y col., *Expert Opin. Investig. Drugs* (2006); 15(4): 377-387 se proporciona una revisión de moduladores del receptor de andrógenos.

La Solicitud Internacional en Trámite junto con la presente PCT/US2006/024122 describe compuestos tetrahidrocarbazol como moduladores del receptor de andrógenos.

Sumario de la invención

- 10 La presente invención se refiere al descubrimiento de que algunos compuestos tetrahidrociclopenta[b]indol, como se define a continuación por la Fórmula (I), poseen perfiles de actividad particulares que sugieren que son útiles en el tratamiento de enfermedades sensibles a androgenoterapia con esteroides. Por consiguiente, la presente invención proporciona un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula I

- 15 en la que,
 el centro de carbono "C*" puede estar en la configuración *R*, *S* o *R/S*;
 R^1 representa ciano, $-CH=NOCH_3$, $-OCHF_2$, o $-OCF_3$;
 R^2 representa $-COR^{2a}$ o $-SO_2R^{2b}$;
 20 R^{2a} representa alquilo (C_1-C_4), alcoxi (C_1-C_4), ciclopropilo o $-NR^aR^b$;
 R^{2b} representa alquilo (C_1-C_4), ciclopropilo o $-NR^aR^b$;
 cada uno de R^a y R^b representa independientemente en cada aparición, H o alquilo (C_1-C_4); y
 R^3 representa un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo,
 25 piridacinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales se sustituye opcionalmente por 1 ó 2
 sustituyentes seleccionados independientemente del grupo que consiste en metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, $-CHF_2$, $-CF_3$, hidroxilo, amino y $-NHCH_2CO_2H$,
 o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable.

- Adicionalmente, la presente invención proporciona el uso de un compuestos de Fórmula (I) o una sal del mismo
 30 farmacéuticamente aceptable, como un agente para el tratamiento de hipogonadismo, masa o densidad ósea
 reducida, osteoporosis, osteopenia, masa o fuerza reducida, sarcopenia, deterioro funcional relacionado con la
 edad, pubertad tardía en varones, anemia, disfunción sexual masculina o femenina, disfunción eréctil, libido
 reducida, depresión, o apatía. Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de
 Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, como un agente para el tratamiento de masa o
 35 densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia, o masa o fuerza muscular reducida. Además, la presente
 invención proporciona un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, para su uso
 en terapia.

- En otra realización, la presente invención proporciona el uso de un compuesto de Fórmula (I), o una sal del miso
 40 farmacéuticamente aceptable, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de hipogonadismo, masa o
 densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia, masa o fuerza muscular reducida, sarcopenia, deterioro funcional
 relacionado con la edad, pubertad tardía en varones, anemia, disfunción sexual masculina o femenina, disfunción
 eréctil, libido reducida, depresión, o apatía. Más particularmente, la presente invención proporciona el uso de un
 compuesto de Fórmula (I) para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de masa o densidad ósea
 reducida, osteoporosis, osteopenia, o masa o fuerza muscular reducida.

- Además, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de
 45 Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes
 o excipientes farmacéuticamente aceptables. Más particularmente, la presente invención proporciona una
 composición farmacéutica para el tratamiento de masa o densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia, o masa
 o fuerza muscular reducida, que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente

aceptable, en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.

La presente invención también incluye nuevos productos intermedios y procesos útiles para la síntesis de un compuesto de Fórmula (I).

Descripción detallada de la invención

5 La presente invención se refiere a nuevos compuestos tetrahidrociclopentaindol, como se proporcionan mediante la Fórmula (I) en el presente documento. Como lo demuestran ensayos realizados *in vitro* e *in vivo*, los compuestos
10 ilustrados de Fórmula (I) poseen perfiles de actividad que sugieren que poseen utilidad en tratamiento de trastornos sensibles a androgenoterapia con esteroides. En particular, los compuestos ilustrados de Fórmula (I) son fuertes ligandos de RA que agonizan al receptor de andrógenos. Además, los compuestos ilustrados de Fórmula (I) se unen selectivamente al RA con respecto a cada uno de RM, RG y RP.

Se cree que, el compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es útil en el tratamiento de trastornos tratados típicamente con androgenoterapia. Por tanto, los procedimientos para el tratamiento de trastornos sensibles a androgenoterapia constituyen una realización importante de la presente invención. Dichos trastornos incluyen hipogonadismo, masa o densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia,
15 masa o fuerza muscular reducida, sarcopenia, deterioro funcional relacionado con la edad, pubertad tardía en varones, anemia, disfunción sexual masculina o femenina, disfunción eréctil, libido reducida, depresión, o apatía. Los trastornos más particulares para los que se cree que los compuestos de Fórmula (I) son útiles incluyen masa o densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia, o masa o fuerza muscular reducida.

La presente invención también se refiere a solvatos del compuesto de Fórmula (I) o sales de compuestos de Fórmula (I) farmacéuticamente aceptables. Como tal, cuando en el presente documento se usa la expresión "Fórmula (I)", o cualquier compuesto particular de Fórmula (I), dentro de su significado se incluye cualquier sal farmacéuticamente aceptable y cualquier solvato del compuesto o sal del mismo farmacéuticamente aceptable. Los expertos en la materia conocen bien ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables y procedimientos para su preparación. Véase, por ejemplo, Stahl y col., "Handbook of Pharmaceutical Salts: Properties, Selection and Use," VCHA/Wiley-VCH, (2002); Gould, P. L., "Salt selection for basic drugs," International Journal of Pharmaceutics, 33: 201-217 (1986); Berge y col., "Pharmaceutical Salts," Journal of Pharmaceutical Sciences, 66, No. 1, (enero 1977); y Bastin y col. "Salt Selection and Optimization Procedures for Pharmaceutical New Chemical Entities," Organic Process Research and Development, 4: 427-435 (2000).

Los compuestos de la presente invención poseen uno o más centros quirales y pueden, por lo tanto, existir en una diversidad de configuraciones estereoisoméricas. Como consecuencia de estos centros quirales los compuestos de la presente invención pueden existir como racematos, mezclas de enantiómeros y como enantiómeros individuales así como diastereómeros y mezclas de diastereómeros. Salvo que se exponga en el presente documento, todos estos racematos, enantiómeros y diastereómeros se encuentran dentro del ámbito de la presente invención. Los enantiómeros de los compuestos proporcionados por la presente invención pueden determinarse, por ejemplo, por un experto habitual en la materia usando técnicas convencionales tales como las descritas por J. Jacques, y col., "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley and Sons, Inc., 1981, así como las técnicas proporcionadas en los Esquemas y Ejemplos del presente documento.

En el presente documento los términos "R" y "S" se usan como se usan normalmente en química orgánica para indicar configuraciones específicas de un centro quiral. Los términos "(±)" o "RS" se refieren a una configuración de un centro quiral que comprende un racemato. En "Nomenclature of Organic Compounds: Principles and Practice", (J. H. Fletcher, y col., eds., 1974) se incluye un listado parcial de prioridades y un análisis de estereoquímica


Un experto habitual en la materia puede preparar los estereoisómeros y enantiómeros específicos de los compuestos de Fórmula (I) utilizando técnicas y procesos bien conocidos, tales como los descritos por Eliel y Wilen, "Stereochemistry of Organic Compounds", John Wiley & Sons, Inc., 1994, capítulo 7; Separation of Stereoisomers, Resolution, Racemization; y por Collet y Wilen, "Enantiomers, Racemates, and Resolutions", John Wiley & Sons, Inc., 1981. Por ejemplo, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden prepararse mediante síntesis estereoespecífica usando materiales de partida enantiomérica y geoméricamente puros o enantiomérica o geoméricamente enriquecidos. Además, los estereoisómeros y enantiómeros específicos pueden determinarse y recuperarse por técnicas tales como cromatografía en fases estacionarias quirales, resolución enzimática o recristalización fraccionada de adición de sales formada por reactivos usados para este fin.

Como se usa en el presente documento en la expresión "alquilo(C₁-C₄)" se refiere a una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada, de 1 a 4 átomos de carbono.


Como se usa en el presente documento, la expresión "alcoxi(C₁-C₄)" se refiere a un átomo de oxígeno que lleva una cadena alifática saturada monovalente, lineal o ramificada de 1 a 4 átomos de carbono.

55 Como se usa en el presente documento, los términos "halo", "haluro" o "Hal" se refieren a un átomo de cloro, bromo, yodo o flúor, salvo que se especifique de otra manera en el presente documento.

Como apreciará un experto habitual en la materia, algunos de estos restos heteroarilo de los compuestos de Fórmula (I) pueden existir como isómeros posicionales y como formas tautoméricas. La presente invención contempla todos los isómeros posicionales, formas tautoméricas individuales, así como cualquier combinación de los mismos en los nombres de los restos heteroarilo de los compuestos de Fórmula I.

5 El símbolo "  " se refiere a un enlace que sobresale por delante del plano de la página.

El símbolo "  " se refiere a un enlace que sobresale por detrás del plano de la página.

El símbolo "  " se refiere a un enlace que existe como una mezcla de enlaces que sobresalen por delante y por detrás del plano de la página.

10 Como apreciará un experto en la materia, los trastornos psicológicos pueden presentarse como una afección "crónica" o como un episodio "agudo". El término "crónico", como se usa en el presente documento, se refiere a una afección de lento progreso lento y larga continuidad. Como tal, una afección crónica se trata cuando se diagnostica y el tratamiento continúa durante el transcurso de la enfermedad. A la inversa, el término "agudo" significa un suceso o ataque agravado de corta duración, seguido de un periodo de remisión. Por tanto, el tratamiento de trastornos
15 cuando aparecen los síntomas y se suspende cuando estos desaparecen. Como se ha descrito anteriormente, una afección crónica se trata durante el transcurso de la enfermedad.

20 Como se usa en el presente documento el término "paciente" se refiere a un mamífero, humano o no humano, tal como un perro, gato, vaca, mono, caballo, cerdo u oveja. Sin embargo, se entiende que un paciente particular al cual puede administrarse un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, es un ser humano.

El término "tratando" (o "tratar" o "tratamiento"), como se usa en el presente documento, incluye prohibir, prevenir, limitar, ralentizar, detener o invertir el avance o gravedad de un síntoma o trastorno. Como tal, los procedimientos de la presente invención incluyen el uso tanto terapéutico como profiláctico.

25 Los compuestos de la presente invención pueden formularse como parte de una composición farmacéutica. Como tal, una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable, en combinación con un vehículo o diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable es una realización importante de la presente invención. En la técnica se conocen bien ejemplos de composiciones farmacéuticas y procedimientos para su preparación. Véase, por ejemplo REMINGTON: THE
30 SCIENCE AND PRACTICE OF PHARMACY (A. Gennaro, y col., eds., 19ª ed., Mack Publishing (1995)). Las composiciones ilustrativas que comprenden los compuestos de Fórmula (I) incluyen, por ejemplo: Un compuesto de Fórmula (I) en suspensión con carboximetil celulosa sódica al 1%, polisorbato 80 al 0,25% y Antiespuma 1510™ al 0,05% (Dow Coming) y un compuesto de Fórmula (I) en suspensión con metilcelulosa al 0,5%, lauril sulfato de sodio al 0,5% y Antiespuma 1510 al 0,1% en HCl 0,01N (pH final aproximadamente 2,5-3). Una composición preferida de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I), o una sal del mismo farmacéuticamente aceptable,
35 formulada en una cápsula o comprimido. Un compuesto de Fórmula (I), o una composición que comprende un compuesto de Fórmula (I) puede administrarse mediante cualquier vía que haga que el compuesto esté biodisponible, incluyendo la vía oral y parenteral.

40 Un experto en la materia apreciará que el tamaño de partícula puede influir en la disolución *in vivo* de un agente farmacéutico, que, a su vez, puede influir en la absorción del agente. El "tamaño de partícula", como se usa en el presente documento, se refiere al diámetro de una partícula o de un agente farmacéutico, determinado por técnicas convencionales tales como dispersión de luz por láser, difracción por láser, dispersión Mie, fraccionamiento de sedimentación de campo de flujo, espectroscopia de correlación fotónica y similares. Cuando los agentes farmacéuticos son poco solubles, los tamaños de partícula pequeños o reducidos pueden ayudar a la disolución y, por lo tanto, aumentar la absorción del agente. Amidon y col., Pharm. Research, 12; 413-420 (1995). Los
45 procedimientos para reducir o controlar el tamaño de partícula son convencionales e incluyen molienda, trituración en húmedo, micronización y similares. Otro procedimiento para controlar el tamaño de partícula implica preparar el agente farmacéutico en una nanosuspensión. Una realización particular de la presente invención comprende un compuesto de Fórmula (I) o una composición farmacéutica que comprende un compuesto de Fórmula (I), en la que dicho compuesto tiene un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 20 µm o un tamaño de partícula d90 (es decir el tamaño máximo del 90% de las partículas) de menos de aproximadamente 50 µm. Una realización más particular comprende un compuesto de Fórmula (I) que tiene un tamaño medio de partícula menor de aproximadamente 10 µm o un tamaño de partícula d90 de menos de aproximadamente 30 µm.

50 Como se usa en el presente documento la expresión "cantidad eficaz" se refiere a la cantidad o dosis de un compuesto de Fórmula (I) que, después de administrar al paciente una dosis sencilla o múltiple, proporciona en el paciente, sometido a diagnóstico o a tratamiento, el efecto deseado. El médico tratante, así como un experto en la materia, pueden determinar fácilmente una cantidad eficaz, considerando diversos factores tales como la especie de mamífero; su edad, tamaño y salud general; la enfermedad específica implicada; el grado o gravedad de la enfermedad; la respuesta del paciente individual; el compuesto particular administrado; el modo de administración;

las características de biodisponibilidad de la preparación administrada; el régimen de dosificación seleccionado y el uso de cualquier medicación simultánea.

- 5 Cuando los compuestos y las composiciones de la presente invención se usan junto con los procedimientos y usos de la presente invención, pueden administrarse en solitario o en combinación con agentes terapéuticos convencionales usados para tratar el trastorno o afección particular. Cuando los compuestos o las composiciones de la presente invención se usan como parte de una combinación, el compuesto o composición que comprenden la Fórmula (I) puede administrarse por separado o como parte de una formulación que comprende el agente terapéutico con el cual va a combinarse.

Terapia de combinación para pérdida ósea, osteoporosis u osteopenia:

- 10 Los agentes terapéuticos convencionales para el tratamiento de la osteoporosis pueden combinarse ventajosamente con los compuestos de Fórmula (I), o con las composiciones que comprenden un compuesto de Fórmula (I). Los agentes convencionales para el tratamiento de la osteoporosis incluyen terapias de sustitución hormonal tales como estrógeno equino conjugado (Premarin™), estrógeno sintético conjugado (Cenestin™), estrógeno esterificado (Estratab™ o Menest™), estropiato (Ogen™ u Ortho-est™); así como preparaciones transdérmicas con estradiol tales como Alora™, Climara™, Estraderm™ y Vivelle™. Las formulaciones de combinación progestina-estrógeno también se encuentran disponibles para el tratamiento de la osteoporosis que incluyen Prempro™ (estrógeno equino conjugado y acetato de medroxiprogesterona), Premphase™ (estrógeno equino conjugado y norgestimato), Ortho-Prefest™ (estradiol y norgestimato), Femhrt™ (etinil estradiol y acetato de noretrindrona) y Combipatch™ (estradiol y acetato de noretrindrona transdérmico). Otros tratamientos convencionales para la osteoporosis que pueden combinarse con los compuestos o combinaciones de la presente invención incluyen bisfosfonatos tales como alendronato (Fosamax™), risedronato (Actonel™) y pamidronato (Aredia™); moduladores selectivos de receptores de estrógenos (MSRE) tales como raloxifeno (Evista™); calcitonina (Calcimar™ o Miacalcin™); hormona paratiroidea (Forteo™); calcio; Vitamina D; diuréticos (para reducir la excreción de Ca^{2+}); flúor y andrógenos (por ejemplo testosterona o 5α -dihidrotestosterona).

- 25 Por tanto, una formulación para terapia de combinación en el tratamiento de osteoporosis comprende:

El ingrediente (A1): un compuesto de Fórmula (I);

- 30 El ingrediente (A2): uno o más co-agentes que son convencionales para el tratamiento de la osteoporosis seleccionados del grupo que consiste en Premarin™, Cenestin™, Estratab™, Menest™, Ogen™, Orthoest™, Alora™, Climara™, Es-traderm™, Vivelle™, Prempro™, Premphase™, Ortho-Prefest™, Femhrt™, Combipatch™, Fosamax™, Actonel™, Aredia™; Evista™; Calcimar™, Miacalcin™, Forteo™, calcio, Vitamina D, diuréticos, flúor, testosterona y 5α -dihidrotestosterona y opcionalmente

El ingrediente (A3): un vehículo, diluyente o excipiente farmacéuticamente aceptable.

Aspecto Particulares de la Invención

- 35 La siguiente lista describe diversos grupos de sustituyentes particulares y variables particulares para compuestos de Fórmula (I). Se entenderá que los compuestos de Fórmula (I) que tienen dichas sustituciones o variables particulares, así los como procedimientos y usos empleando dichos compuestos, representan aspectos particulares de la presente invención.

Por tanto, un aspecto particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que R^2 y R^3 poseen cualquiera de los valores definidos en el presente documento, y:

- 40 (a) R^1 representa ciano, $-CH=NOCH_3$ o $-OCF_3$; o
 (b) R^1 representa ciano o $-CH=NOCH_3$; o
 (c) R^1 representa ciano; o
 (d) R^1 representa $-CH=NOCH_3$.

- 45 Otros aspectos particulares de la presente invención son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que R^1 y R^3 poseen cualquiera de los valores definidos en el presente documento y:

- (a) R^2 representa $-COR^{2a}$ o $-SO_2R^{2b}$ en el que R^{2a} representa alquilo (C_1 - C_4), alcoxi (C_1 - C_4), ciclopropilo o $-N(CH_3)_2$ y R^{2b} representa alquilo (C_1 - C_4), ciclopropilo, $-N(CH_3)_2$ o $-N(C_2H_5)_2$; o
 (b) R^2 representa $-CO^{2a}$ o $-SO_2R^{2b}$ en el que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo, o $-N(CH_3)_2$ y R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-N(CH_3)_2$ o $-N(C_2H_5)_2$; o
 (c) R^2 representa $-CO^{2a}$, en el que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo, o $-N(CH_3)_2$; o
 (d) R^2 representa $-CO^{2a}$, en el que R^{2a} representa isopropilo, etoxi, isopropoxi, o ciclopropilo; o
 (e) R^2 representa $-CO^{2a}$, en el que R^{2a} representa isopropoxi; o
 55 (f) R^2 representa $-SO_2R^{2b}$, en el que R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-N(CH_3)_2$ o $-N(C_2H_5)_2$;

- o
 (g) R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$, en el que R^{2b} representa ciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; o
 (h) R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$, en el que R^{2b} representa $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.

5 Otros aspectos particulares de la presente invención son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que R^1 y R^3 poseen cualquiera de los valores definidos en el presente documento y:

- (a) R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y el centro de carbono "C*" está en la configuración S; o
 (b) R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$ y el centro de carbono "C*" está en la configuración R.

Otros aspectos particulares de la presente invención son aquellos en los que el compuesto de Fórmula (I) es uno en el que R^1 y R^2 poseen cualquiera de los valores definidos en el presente documento y:

- 10 (a) R^3 representa un grupo heteroarilo seleccionado del grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, piracinilo, piridacinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo que consiste en metilo, bromo, cloro, flúor, $-\text{CHF}_2$, hidroxilo, amino y $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$; o
 15 (b) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metiltiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-Amino-tiazol-5-ilo, piracin-2-ilo, 5-metil-piracin-2-ilo, 3-cloro-piracin-2-ilo, 6-metil-piracin-2-ilo, 3-amino-piracin-2-ilo, 3-metil-piracin-2-ilo, piridacin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo, o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo;
 20 (c) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, piracin-2-ilo, 5-metil-piracin-2-ilo, 3-cloro-piracin-2-ilo, 6-metil-piracin-2-ilo, 3-amino-piracin-2-ilo, o 3-metil-piracin-2-ilo;
 (d) R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo, o 4-amino-tiazol-5-ilo; o
 (e) R^3 representa piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo, o 4-amino-tiazol-5-ilo.

25 Un aspecto más particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula (I), es uno en el que, el centro de carbono "C*" está en la configuración S cuando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y en la configuración R cuando R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$;

R^1 representa ciano o $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

30 R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ o $-\text{SO}_2R^{2b}$ en los que R^{2a} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y R^{2b} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; y

R^3 representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, bromo, cloro, flúor, $-\text{CHF}_2$, hidroxilo, amino y $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;

35 Un aspecto incluso más particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula (I), es uno en el que, el centro de carbono "C*" está en la configuración S cuando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y en la configuración R cuando R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$;

R^1 representa ciano o $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;

40 R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ o $-\text{SO}_2R^{2b}$ en los que R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$;

y
 R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo;

Un aspecto incluso más particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula (I), es uno en el que, el centro de carbono "C*" está en la configuración S cuando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y en la configuración R cuando R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$;

50 R^1 representa ciano;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ o $-\text{SO}_2R^{2b}$ en los que R^{2a} representa isopropilo, etoxi, isopropoxi, o ciclopropilo; y R^{2b} representa ciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y

R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo o 4-amino-tiazol-5-ilo.

55 Un aspecto incluso más particular de la presente invención es uno en el que el compuesto de Fórmula (I), es uno en el que,

el centro de carbono "C*" está en la configuración S cuando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y en la configuración R cuando R^2 representa $-\text{SO}_2R^{2b}$;

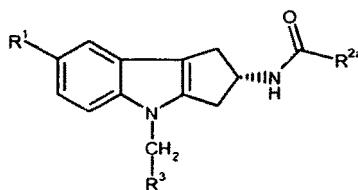
R^1 representa ciano;

R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ o $-\text{SO}_2R^{2b}$ en los que R^{2a} representa isopropoxi y R^{2b} representa $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y

60 R^3 representa piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo o 4-amino-tiazol-5-ilo.

Se proporcionan aspectos adicionales de la presente invención por los compuestos de Fórmula I(a) y Fórmula I(b) que se indican a continuación. Se entenderá que los compuestos de Fórmula I(a) y Fórmula I(b), así como los procedimientos y usos que emplean dichos compuestos, representan aspectos adicionales particulares de la presente invención.

5 Por lo tanto, se proporciona un aspecto particular de la presente invención Fórmula I(a)



Fórmula I(a)

en la que,

R¹ representa ciano, -CH=NOCH₃ o -OCF₃;

R^{2a} representa alquilo (C₁-C₄), alcoxi (C₁-C₄), ciclopropilo o -N(CH₃)₂; y

10 R³ representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, bromo, cloro, flúor, -CHF₂, hidroxilo, amino y -NHCH₂CO₂H.

Incluso más particular es un compuesto de Fórmula I(a), en la que R¹ representa ciano o -CH=NOCH₃;

15 R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo o -N(CH₃)₂; y

R³ representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxilo-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

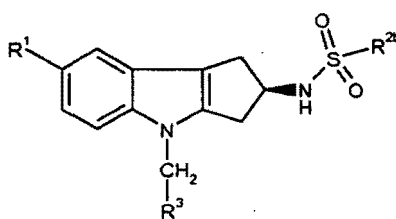
Se proporciona un aspecto adicional particular por la Fórmula I(a), en la que

R¹ representa ciano;

R^{2a} representa isopropilo, isopropoxi, etoxi o ciclopropilo; y

R³ representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, tiazol-5-ilo o 4-amino-tiazol-5-ilo.

25 Como se ha indicado, se proporciona otro aspecto particular de la presente invención por la Fórmula I(b)



Fórmula I(b)

en la que,

R¹ representa ciano o -CH=NOCH₃;

R^{2b} representa alquilo (C₁-C₄), ciclopropilo, -N(CH₃)₂ o -N(C₂H₅)₂; y

30 R³ representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, bromo, cloro, flúor, -CHF₂, hidroxilo, amino y -NHCH₂CO₂H.

Incluso más particular es un compuesto de Fórmula I(b), en la que

35 R¹ representa ciano o -CH=NOCH₃;

R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, -N(CH₃)₂ o -N(C₂H₅)₂; y

R³ representa isotiazol-3-ilo, 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, pirazin-2-ilo, tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.

Se proporciona un aspecto adicional particular por la Fórmula I(b), en la que

R^1 representa ciano;

R^{2b} representa ciclopropilo o $-N(CH_3)_2$; y

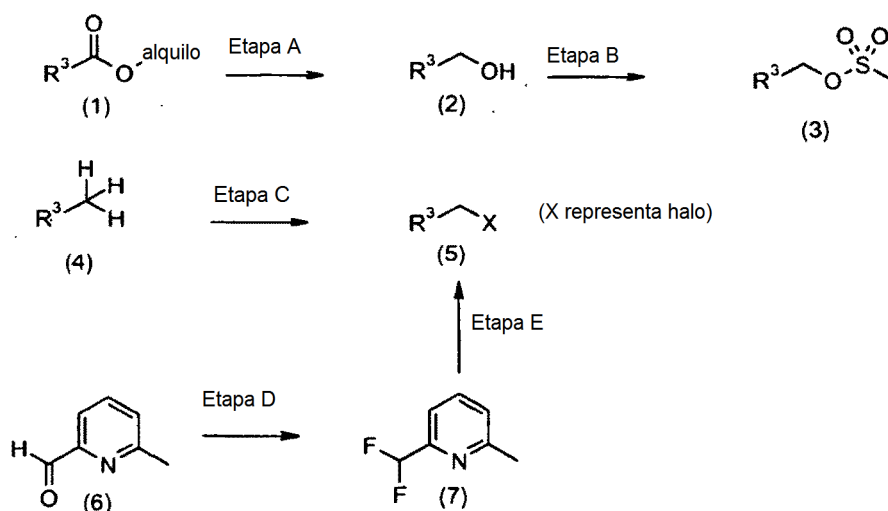
R^3 representa tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo o 4-amino-tiazol-5-ilo.

- 5 Además, se entenderá que se proporciona un aspecto más particular de la presente invención por los compuestos de Fórmula (I) ilustrados en el presente documento, más particularmente el compuesto éster isopropílico del ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il)-carbámico; éster isopropílico del ácido (S)-(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico; éster isopropílico del ácido (S)-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico; (R)-N'-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida; o éster isopropílico del ácido (S)-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il]-carbámico.

Los compuestos de la presente invención pueden prepararse químicamente, por ejemplo, siguiendo las rutas sintéticas expuestas en los Esquemas, Intermedios y Ejemplos que se indican a continuación. Sin embargo, el siguiente análisis no pretende limitarse al alcance de la presente invención en ningún modo. Por ejemplo, las etapas sintéticas específicas para cada una de las rutas descritas pueden combinarse de diferentes maneras; o junto con las etapas de diferentes esquemas, para preparar compuestos adicionales de Fórmula (I).

Los sustituyentes, a menos que se indique otra cosa, son como se han definido anteriormente. Los reactivos y materiales de partida están disponibles fácilmente para un experto en la técnica. Otros reactivos y materiales de partida necesarios pueden prepararse mediante procedimientos que se seleccionan entre técnicas convencionales de química orgánica y heterocíclica, técnicas que son análogas a las síntesis de compuestos estructuralmente similares, y los procedimientos descritos en los Ejemplos que se indican a continuación, que incluyen cualquier procedimiento novedoso.

Esquema I



- 25 El Esquema I describe procedimientos para preparar R^3-CH_2-X o R^3-CH_2-OMs , para usarse en alquilaciones posteriores de compuestos de tetrahidrociclopenta[b]indol.

En el Esquema I, Etapa A, el alcohol de fórmula (2) se obtiene reduciendo un éster de fórmula (1). El éster se obtiene, si es necesario, a partir del ácido carboxílico mediante el cloruro de ácido usando procedimientos bien conocidos en la técnica, tales como con cloruro de oxalilo. Numerosos procedimientos para reducir ésteres carboxílicos para dar alcoholes son bien conocidos por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de R.C. Larock en "Comprehensive Organic Transformations", VCH Publishers, 1989, p. 549-551. El procedimiento preferido es la reducción con borohidruro de litio en un disolvente aprótico tal como tetrahidrofurano a temperatura ambiente a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 1 a 48 horas.

En el Esquema I, Etapa B, un alcohol de fórmula (2) se convierte en un éster del ácido metanosulfónico de fórmula (3). El alcohol se combina con una base orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina y se trata con cloruro de metanosulfonilo en un disolvente inerte, tal como diclorometano. La reacción se mantiene a 0 °C a temperatura ambiente durante 15 minutos a 4 horas. El producto se aísla por técnicas de extracción conocidas por un experto en la técnica.

En el Esquema I, Etapa C, un compuesto de fórmula (4), en la que R^3 es heteroarilo, se halogena para proporcionar un haluro de alquilo de fórmula (5). El compuesto de fórmula (4) se trata con un iniciador libre de radicales, tal como

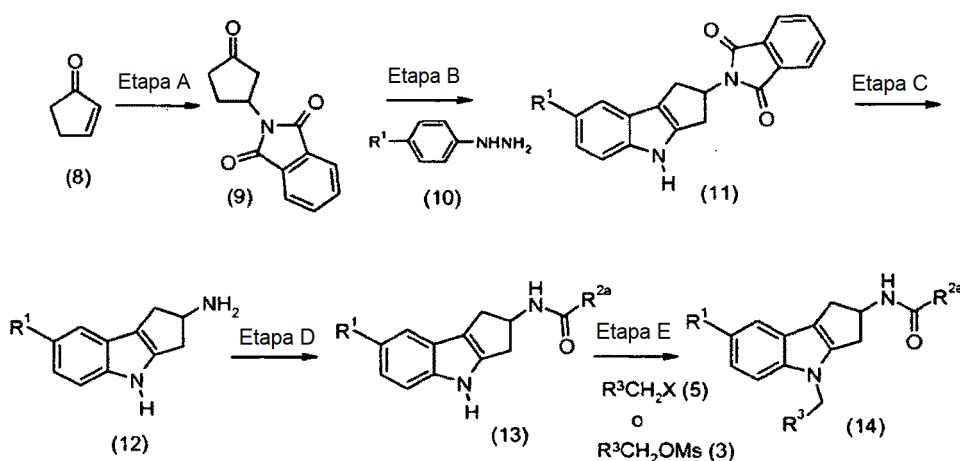
peróxido de benzoilo o 1,1'-azobisisobutironitrilo o 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) en tetracloruro de carbono o acetato de etilo con N-clorosuccinimida o N-bromosuccinimida con o sin irradiación de una luz UV. El procedimiento preferido es el tratamiento con 1,1'-azobis(ciclohexanocarbonitrilo) o 1,1'-azobisisobutironitrilo y N-bromosuccinimida a aproximadamente la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo de tetracloruro de carbono, durante aproximadamente 4 a 48 horas. Después, el producto puede purificarse usando técnicas convencionales, tales como filtración de componentes insolubles seguido de cromatografía sobre gel de sílice.

Como alternativa en el Esquema I, Etapa C, puede clorarse un heteroarilmetilo de fórmula (4) para dar un cloruro de alquilo, en la que X es Cl, usando ácido tricloroisocianúrico. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como cloroformo y se calienta a reflujo durante 4 a 72 horas. El producto se aísla por filtración a través de un lecho de sílice seguido de cromatografía.

En el Esquema I, Etapa D, una formil piridina de fórmula (6) se convierte en una difluorometilpiridina de fórmula (7) usando trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como diclorometano durante 4 a 24 horas y después se interrumpe en una solución saturada de NaHCO₃. Después, el producto se aísla por técnicas de extracción comunes.

En el Esquema I, Etapa E, la difluorometil piridina de fórmula (7) se convierte en un bromuro de alquilo de fórmula (5) (X es Br) como se ha descrito previamente en el Esquema I, Etapa C.

Esquema 2



En el Esquema II, Etapa A, se hace reaccionar ciclopentenona (8) con ftalimida en una adición de Michael para dar (±)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindolo-1,3-diona (9). La reacción se realiza en metanol/Na₂CO₃ 2 N en una relación de 10/1 en volumen preferentemente a temperatura ambiente usando condiciones similares a las descritas por O. Nowitzki, y col., en Tetrahedron 1996, 52, 11799-11810. El producto se aísla mediante la adición de agua y (9) se obtiene en forma de un sólido de color blanco.

En el Esquema II, Etapa B, (±)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindolo-1,3-diona (9) se hace reaccionar con una fenilhidrazina de fórmula (10) en una síntesis de indol de Fischer típica para dar un tetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (11). El experto en la técnica reconocerá que existe una diversidad de condiciones ácidas para realizar una síntesis de indol de Fischer, incluyendo tanto un protón como ácidos de Lewis. Las condiciones preferidas usan una mezcla de ácido acético glacial con HCl 4 N en dioxano, a una temperatura de 50 °C a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 4 a 24 horas. El producto se aísla mediante la adición de agua seguida de la filtración del sólido resultante. El sólido se sonica en metanol para dar material de suficiente pureza. Como alternativa, la reacción se realiza usando un ácido de Lewis, tal como cloruro de cinc, en una cantidad de aproximadamente 2 a 4 equivalentes.

Otras condiciones preferidas para la Etapa B usan etanol a la temperatura de reflujo durante aproximadamente 4 a 24 horas. El producto se aísla y puede purificarse por filtración de la mezcla de reacción, seguido de cromatografía sobre gel de sílice del filtrado.

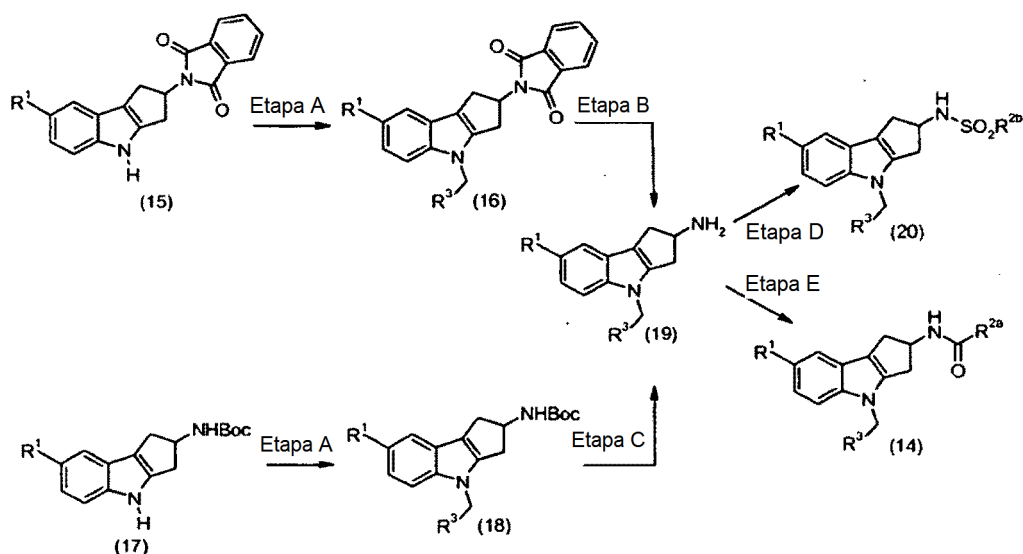
En el Esquema II, Etapa C, el grupo de ftalimida de fórmula (11) se escinde con hidrazina o hidrazina hidrato para proporcionar un aminotetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (12) usando las condiciones que se describen por M. Alajarín, y col., (Eur. J. Org. Chem. 2002,4222-4227). Las condiciones preferidas usan tetrahidrofurano/etanol en una mezcla de aproximadamente 5,5/1 en volumen a una temperatura de 0 a 50 °C, preferentemente a aproximadamente la temperatura ambiente, durante 4 a 72 horas. La ftalhidrazida resultante se retira por filtración y el producto se aísla por la concentración del filtrado y puede purificarse posteriormente por cromatografía usando técnicas conocidas en la técnica.

En el Esquema II, Etapa D, una amina de fórmula (12) se acila con el cloruro de ácido, cloroformiato, dialquildicarbonato o cloruro de carbamoilo apropiados para dar una amida, carbamato o urea de fórmula (13), en la que R^2 es $C(O)R^{2a}$, usando condiciones bien conocidas por los expertos en la técnica. La amina se combina con un exceso de una base de amina orgánica, tal como trietilamina o diisopropiletilamina en un disolvente inerte tal como tetrahidrofurano, dicloroetano o diclorometano, N-metilpirrolidinona o N,N-dimetilformamida, o una mezcla de los mismos. Las condiciones preferidas usan diisopropiletilamina en diclorometano en presencia, por ejemplo, de cloroformiato de isopropilo a una temperatura de 0 a 40 °C durante de 1 a 72 horas. El producto se aísla mediante la adición de agua y éter dietílico seguido de agitación y recolección del sólido resultante. Si el producto es lo suficientemente soluble en un disolvente orgánico apropiado, puede aislarse mediante técnicas de extracción y después suspenderse en un disolvente orgánico adecuado, tal como heptano, y aislarse por filtración.

Se reconocerá por un experto en la técnica que las aminas, tales como las de fórmula (12) a menudo se almacenan más adecuadamente y se manejan como un intermedio de fórmula (13), con la amina adecuadamente protegida, tal como con un grupo t-butoxicarbonilo (BOC), en el que R^{2a} es O-t-butilo, o por la formación de una sal de adición de ácidos. El grupo BOC se elimina posteriormente y la amina se acila para preparar la amida o el carbamato deseados de los compuestos de la presente invención.

En el Esquema II, Etapa E, un tetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (13) se alquila con R^3CH_2-X , en la que X es Cl o Br, o $R^3CH_2OSO_2Me$ (véase el Esquema I), para proporcionar un tetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (14). Las condiciones preferidas usan CS_2CO_3 , en un disolvente inerte, tal como DMF, DMSO o N-metilpirrolidinona, a una temperatura de 20 a 100 °C, pero preferentemente de 45 a 60 °C, durante 2 a 24 horas. El producto se aísla por técnicas de extracción conocidas en la técnica y se purifica por cromatografía sobre gel de sílice. Como alternativa, la alquilación puede realizarse usando una base fuerte, tal como hidruro sódico, hidruro potásico, bis(trimetilsilil)amida potásica o bis(trimetilsilil)amida sódica, en un disolvente inerte, tal como dimetilformamida, N-metilpirrolidinona o tetrahidrofurano. Las condiciones preferidas usan hidruro sódico en dimetilformamida a una temperatura de 0 a 80 °C durante 4 a 48 horas. El producto alquilado de fórmula (14) se aísla por técnicas de extracción y cromatográficas conocidas por los expertos en la técnica.

Esquema III



En el Esquema III, Etapa A, un tetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (15) o fórmula (17) se alquila con R^3CH_2X , en la que X es Cl, Br o con $R^3CH_2OSO_2Me$, como se ha descrito para el Esquema II, Etapa E, para proporcionar un tetrahidrociclopentano indol de fórmula (16) o (18).

En el Esquema III, Etapa B, el grupo ftalimida de fórmula (16) se escinde con hidrazina hidrato o hidrazina para proporcionar un aminotetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (19) como se ha descrito para el Esquema II, Etapa C.

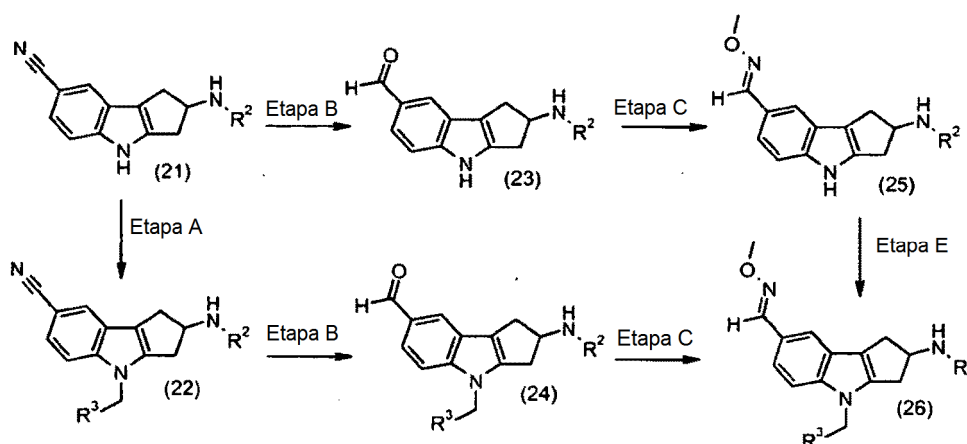
Como alternativa, en el Esquema III, Etapa C, puede generarse un aminotetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (19) a partir de la desprotección de la amina protegida con t-butoxicarbonilo (BOC) de fórmula (18). Las condiciones de desprotección comunes para la eliminación de un grupo BOC son bien conocidas por los expertos en la técnica y pueden encontrarse en el texto de T. W. Green y P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, Inc., 1991, 328-330. Las condiciones preferidas usan cloruro ácido 4 M en dioxano a una temperatura de aproximadamente 0 a 50 °C durante aproximadamente 10 minutos a 24 horas.

En el Esquema III, Etapa D, la amina de fórmula (19) se convierte en una sulfamida o una sulfonamida de fórmula

(20) por reacción con el sulfamilo o el cloruro de sulfonilo correspondientes respectivamente, en un disolvente apropiado tal como cloroformo o diclorometano a 50-60 °C usando una base, tal como trietilamina, base de Hunig o 1,4-diazabicyclo[2,2,2]-octano (DABCO). Las condiciones preferidas aprovechan el cloroformo con DABCO como base.

- 5 Como alternativa, (14) puede prepararse como se ha mostrado en el Esquema III, Etapa E, haciendo reaccionar el cloruro de ácido, cloroforniato o cloruro de carbamilo apropiados con una amina de fórmula (19), básicamente como se ha descrito en el Esquema II, Etapa D.

Esquema IV



- 10 En el Esquema IV, Etapa A, un tetrahidrociclopenta[b]indol de fórmula (21) se alquila como se ha descrito en el Esquema II, Etapa E para dar el tetrahidro-ciclopenta[b]indol sustituido de fórmula (22).

En el Esquema IV, Etapa B, un nitrilo de fórmula (21) o (22), se reduce para dar un aldehído de fórmula (23) o (24). El nitrilo se trata con catalizador de aluminio-níquel en una mezcla de disolvente de agua/ácido fórmico que varía de una relación de 1/10 a 1/2. El ácido fórmico usado puede ser el 98, 96 o el 88%. La reacción se realiza de 15 a la temperatura ambiente a la temperatura de reflujo del disolvente, durante aproximadamente 2 a 48 horas. El producto se aísla mediante la adición de un disolvente prótico, tal como metanol seguido de la filtración y la concentración del filtrado. El residuo se purifica adicionalmente mediante técnicas de extracción comunes, tales como con una solución de bicarbonato sódico y acetato de etilo para proporcionar el aldehído, o por sonicación con etanol, y se usa sin purificación adicional.

- 20 Como alternativa, en el Esquema IV, Etapa B, cuando R² es terc-butoxicarbonilo (BOC), entonces el nitrilo de fórmula (21) o (22) se reduce usando condiciones no ácidas, tales como con un agente reductor de hidruro metálico, por ejemplo con hidruro de diisobutilaluminio. La reacción se realiza en un disolvente inerte, tal como diclorometano, con la adición de hidruro de diisobutilaluminio, seguido de acetato de etilo y se agita durante 30 min a 2 horas a temperatura ambiente. La reacción se agita con tartrato sódico acuoso al 20% durante 1 hora y después se aísla usando técnicas de extracción.

- 25 En el Esquema IV, Etapa D, un aldehído de fórmula (23) o (25) se convierte en una metoxima de fórmula (25) o (26), respectivamente. El aldehído se trata con la sal clorhidrato de metoxiamina en etanol o metanol de 0 a 100 °C durante aproximadamente 2 a 24 horas, preferentemente a temperatura ambiente durante una hora, en presencia de una base, tal como carbonato potásico, carbonato sódico o hidróxido sódico. El producto se aísla concentrando y triturando el producto en agua. Como alternativa, la reacción se diluye con acetato de etilo, se aísla usando técnicas de extracción y posteriormente puede purificarse usando técnicas convencionales, tales como cromatografía.

- 30 En el Esquema IV, Etapa E, una metoxima tetrahidrociclopentano indol de fórmula (25) se alquila para dar el metoxima tetrahidrociclopentano indol N-sustituido de fórmula (26) como se ha descrito en el Esquema II, Etapa E.

Determinación de la actividad Biológica.

- 35 Como se usa en el presente documento, "K_d" se refiere a la constante de disociación del equilibrio para un complejo ligando-receptor; "K_i" se refiere a la constante de disociación del equilibrio para el complejo fármaco-receptor e indica la concentración de fármaco que, en el equilibrio, se unirá a la mitad de los sitios de unión; "CI50" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta inhibitoria máxima posible para este agente o, como alternativa, a la concentración de un agente que produce un desplazamiento del 50% de la unión del ligando al receptor; "CE50" se refiere a la concentración de un agente que produce el 50% de la respuesta máxima posible para este agente y "DE50" se refiere a la dosis de un agente terapéutico administrado que produce el 50% de la respuesta máxima para este agente;

Ensayo de unión a receptores nucleares de hormonas esteroideas.

Para los ensayos de unión competitivos de receptor-ligando con objeto de determinar los valores de la K_i , se usaron lisados de células HEK293, de riñón embrionario humano, que sobreexpresaban el RG (receptor de glucocorticoides), el RA (receptor de andrógenos), el RM (receptor de mineralocorticoides) o el RP (receptor de progesterona) humano.

En resumen, se realizaron ensayos de unión competitivos a receptores esteroideos en un tampón que contenía tampón Hepes 20 mM (pH = 7.6), EDTA 0.2 mM, NaCl 75 mM, MgCl₂ 1.5 mM, glicerol al 20%, molibdato de sodio 20 mM, DTT 0.2 mM (ditioeritriol), aprotinina 20 µg/ml y leupeptina 20 µg/ml. Típicamente, los ensayos de unión a receptores esteroideos incluyen ligandos radiomarcados, tales como [³H] - dexametasona 0,3 nM para la unión al RG, [³H] - metiltriienolona 0.36 nM para la unión al RA, [³H] - aldosterona 0,25 nM para la unión al RM y [³H] - metiltriienolona 0.29 nM para la unión al RP y cualquiera de los lisados 293-RG 20 µg, 293-RA 22 µg, 293-RM 20 µg o 293-RP 40µg por pocillo. Los ensayos se realizaron típicamente en formatos de 96 pocillos. Los compuestos de ensayo de competencia se añadieron a diversas concentraciones que variaban de aproximadamente 0,01 nM a 10 µM. La unión no específica se determinó en presencia de dexametasona 500 nM para la unión al RG, aldosterona 500 nM para la unión al RM o metiltriienolona 500 nM para la unión al RA y al RP. Las reacciones de unión (140 µl) se incubaron durante una noche a 4 °C, después se añadieron 70 µl de tampón dextrano - carbón vegetal frío (que contenía 50 ml de tampón de ensayo, 0.75 g de carbón vegetal y 0.25 g de dextrano) a cada reacción. Las placas se mezclaron durante 8 minutos en un agitador orbital a 4 °C. Después, se centrifugaron las placas a 3000 rpm a 4 °C durante 10 minutos. Después, una parte alícuota de 120 µl de la mezcla de reacción de unión se transfirió a otra placa de 96 pocillos y a cada pocillo se añadieron 175 µl de líquido de centelleo Hisafe 3™ de Wallac Optiphase. Las placas se cerraron herméticamente y se agitaron vigorosamente en un agitador orbital. Después de una incubación de 2 horas, las placas se leyeron en un contador Wallac Microbeta.

Los datos se usaron para calcular una CI50 estimada y el porcentaje de inhibición a 10 µM. El valor de la K_d para [³H] dexametasona para la unión al RG, [³H] - metiltriienolona para la unión al RA, [³H]- aldosterona para la unión al RM o [³H] - metiltriienolona para la unión al RP se determinó por unión de saturación. Los valores CI50 para los compuestos se convirtieron a K_i usando la ecuación de Cheng-Prusoff.

Después de un protocolo, básicamente como se ha descrito anteriormente, los compuestos ilustrados de la presente invención presentan, en el ensayo de unión al RA, un valor $K_i \leq 500$ nM. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan, en el ensayo de unión al RA, un valor $K_i \leq 100$ nM y más preferentemente ≤ 50 nM. Adicionalmente, con respecto a cada uno de RM humano, RG humano y RP humano, los compuestos ilustrados de la presente invención se unen selectivamente al RA (menor K_i).

Para demostrar la capacidad de los compuestos en la presente invención para modular la actividad de los receptores de hormonas esteroideas (es decir agonizar, agonizar parcialmente, antagonizar parcialmente o antagonizar), se realizaron bioensayos que detectaban la modulación funcional de la expresión del gen diana en células transfectadas transitoriamente con una proteína receptora nuclear y una construcción de gen indicador - elemento de respuesta hormonal. Los disolventes, reactivos y ligandos empleados en el ensayo funcional pueden encontrarse fácilmente en fuentes comerciales o los puede preparar un experto habitual en la materia.

Ensayo Funcional de la Modulación de Receptores Nucleares de Hormonas Esteroideas:

Usando el reactivo de transfección Fugene™(Roche Diganostics), se transfectaron células HEK293, de riñón embrionario humano, con plásmidos de gen indicador - receptor de hormonas esteroideas. Brevemente, el plásmido indicador contenía dos copias de probasin ERA (elemento de respuesta a andrógenos 5'GGTCTTGAGACT3' (SEC ID NO: 1)) y el promotor de TK (timidina quinasa) aguas arriba del ADNc indicador de luciferasa se transfectó en células HEK293 con un plásmido que expresaba, de manera constitutiva, el receptor de andrógenos (RA) humano usando el promotor de CMV (citomegalovirus) viral. El plásmido indicador contenía dos copias de ERG (elemento de respuesta a glucocorticoides 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (SEC ID N° : 2)) y el promotor TK aguas arriba del ADNc indicador de luciferasa se transfectó con un plásmido que expresaba de manera constitutiva el receptor de glucocorticoides (RG) humano, el receptor de mineralocorticoides (RM) humano o el receptor de progesterona (RP) humano usando el promotor de CMV viral. Las células se transfectaron en matraces T de 150 cm en medio DMEM con suero bovino fetal (FBS) tratado con carbón vegetal al 5%. Después de una incubación durante una noche, las células transfectadas se sometieron a tripsina, se sembraron en discos de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FBS tratado con carbón vegetal al 5% y se incubaron durante 4 horas y después se expusieron a diversas concentraciones de compuestos de ensayo que variaban desde aproximadamente 0,01 nM a 10 µM. Para los ensayos en el modo antagonista, a los medios se añadieron concentraciones bajas de agonista para cada receptor respectivo (dexametasona 0,45 nM de para el RG, 0,3 nM de metiltriienolona para el RA, 0,05 nM de promegestona para el RP y 0,05 nM de aldosterona para el RM). Después de 24 horas de incubación con los compuestos de ensayo, las células se sometieron a lisis y se determinó la actividad luciferasa usando técnicas convencionales.

Los datos se ajustaron a una curva logística de ajuste a cuatro parámetros para determinar los valores CE50. La eficacia en porcentaje (compuestos con respuestas máximas saturadas) o la estimulación máxima en porcentaje

(compuestos con máximas respuestas que no saturan) se determinaron con respecto a la estimulación máxima obtenida con los siguientes agonistas de referencia: 100 nM de metiltrienolona para el ensayo del RA, con 30 nM de progesterona para el ensayo del RP, con 30 nM de aldosterona para el ensayo del RM y con 100 nM de dexametasona para el ensayo del RG. Los valores CI50 pudieron determinarse de manera similar usando los datos de ensayo del modo antagonista. En el modo antagonista, el porcentaje de las inhibiciones se determinaron comparando la actividad del compuesto de ensayo en presencia de baja concentración de agonista (0,25 nM de dexametasona para el RG, 0,3 nM de metiltrienolona para el RA, 0,05 nM de progesterona para el RP y 0,05 nM de aldosterona para el RM) con la respuesta producida por la misma concentración baja de agonista en ausencia del compuesto de ensayo.

10 Ensayo indicador para el RA/ERA con C2C 12

Como un indicador de actividad agonista en el tejido muscular, se realizó el ensayo indicador del RA/ERA con C2C 12. Brevemente, usando reactivo Fugene™, se co-transfectaron células C2C12 de mioblasto de ratón. Un plásmido indicador, que contenía un ERG/ERA (elemento de respuesta a glucocorticoides/elemento de respuesta a andrógenos 5'TGTACAGGATGTTCT'3 (SEC ID N°: 3) y un promotor de TK aguas arriba del ADNc indicador luciferasa, se transfectó con un plásmido que expresaba constitutivamente el receptor de andrógenos (RA) humano usando el promotor de CMV viral. Las células se transfectaron en matraces T de 150 cm² en medio DMEM con suero bovino fetal (FBS) al 4% o al 10%. Después de 5 horas de incubación, las células transfectadas se sometieron a tripsina, se sembraron en discos de 96 pocillos en medio DMEM que contenía FBS tratado con carbón vegetal al 10%, se incubaron durante 2 horas y después se expusieron a diversas concentraciones de los compuestos de ensayo que variaban de aproximadamente 0,01 nM a 10 µM. Después de 48 horas de incubación con los compuestos, las células se sometieron a lisis y la actividad luciferasa se determinó mediante técnicas convencionales. Los datos se ajustaron a un ajuste logístico de 4 parámetros para determinar los valores CE50. El % de eficacia se determinó frente a la estimulación máxima obtenida con metiltrienolona 10 nM.

El experto habitual en la materia puede diseñar fácilmente ensayos funcionales de modulación de receptores de hormonas nucleares hormonales esteroideas similares a los descritos anteriormente. Después de un protocolo esencialmente como se ha descrito anteriormente, los componentes ilustrados de la presente invención presentan una CE50 en el ensayo indicador RA/ERA C2C12 de ≤ 1000 nM. Preferentemente, los compuestos de la presente invención presentan un valor CE50 en el ensayo indicador RA/ERA C2C12 de ≤ 100 nM y más preferentemente ≤ 50 nM.

30 Modelo *in vivo* de Eficacia y Selectividad:

Se castraron (gonadectomizaron o "GDx") ratas macho Wistar (de 12 semanas de vida) de acuerdo con procedimientos autorizados (laboratorios Charles River) y se permitió su recuperación durante ocho semanas. También se prepararon ratones sometidos a cirugía simulada de idénticas semanas de vida. (Los ratones sometidos a cirugía simulada son animales que se han expuesto a los mismos procedimientos quirúrgicos que los animales castrados pero sus testículos no se han extirpado). Los animales se introdujeron en una sala con temperatura controlada (24 °C) con un ciclo invertido de luz / oscuridad de 12 horas (oscuridad 10:00 / 22:00) y disponían a voluntad de agua y alimento.

Para demostrar la eficacia *in vivo*, los compuestos de la presente invención se administraron diariamente por sonda oral o inyección subcutánea a las ratas castradas de veinte semanas de vida (peso corporal aproximadamente 400 – 450g). Los animales se asignaron al azar basándose en el peso corporal antes de adscribirse a una ranura de ensayo, de manera que los pesos corporales de partida de todos los grupos de tratamiento se encontraban dentro del 5% mutuamente. Los compuestos del ensayo se administraron a los animales usando vehículos convencionales. Por ejemplo, para la administración oral puede usarse carboximetil celulosa (CMC) de sodio al 1% + Tween 80 al 0,25 % en H₂O estéril y para inyecciones subcutáneas alcohol etílico (EtOH) al 6% + ciclodextrano (CDX) al 94%. Las ratas sometidas a cirugía simulada tratadas solo con vehículo se usaron como controles de tratamiento positivo mientras que las ratas castradas tratadas solo con vehículo se usaron como controles de tratamiento negativo.

A los animales de ensayo se les administró la dosificación durante un periodo de tiempo de dos semanas, por vía oral o subcutánea, por ejemplo, con 0,3, 1, 3, 10 o 30 mg/kg/día de un compuesto de la presente invención. Después de dos semanas del tratamiento, como un indicador de la actividad, en el grupo de ensayo se determinó el peso húmedo del músculo elevador del ano (LA, *Levator Ani*) y se comparó con el peso húmedo del músculo elevador del ano del grupo de control castrado tratado sólo con vehículo. Los pesos húmedos del músculo obtenidos en el grupo de ensayo y en el grupo tratado solo con vehículo se normalizaron con respecto al peso corporal total. Como un indicador de la actividad selectiva tisular, el peso húmedo de la vesícula seminal (VS) de los animales de ensayo se comparó de manera similar con el peso húmedo de la vesícula seminal del grupo sometido a cirugía simulada tratado solo con vehículo. De nuevo, los pesos húmedos de las vesículas obtenidos a partir tanto del grupo de ensayo como del grupo tratado solo con vehículos se normalizaron con respecto al peso corporal total.

Además del peso húmedo del músculo elevador del ano, la tibia izquierda de las ratas se aisló durante la necropsia y después de abrir la epífisis, el tejido blando que rodea al hueso se extirpó con cuidado. Después, esta muestra se introdujo en una solución que contenía colagenasa al 0,2% en tampón Tris (pH 7,5). La escisión enzimática

resultante de la capa perióstica externa se sometió inmediatamente a un ensayo para determinar la actividad fosfatasa alcalina, como un indicador de la actividad anabólica osteoblástica/ósea. Brevemente, 30 µl de muestra se introdujeron en un epitubo que contenía 200 µl de tampón con sustrato de paranitrofenilfosfato (PNPP) (Pierce Cat. nº 37621). Se usó fosfatasa alcalina purificada (Sigma Cat. nº P4252) para generar una curva patrón, y las muestras se leyeron en un lector de placa a una absorbancia de 405 para determinar la actividad fosfatasa alcalina perióstica (PALP). Los resultados obtenidos del grupo de ensayo y del grupo tratado solo con vehículo pudieron normalizarse con respecto al peso corporal total

El porcentaje de los valores de eficacia (% Ef.) pudieron determinarse de la siguiente manera:

$$\% \text{ de Ef.} = \left(\frac{\text{Peso húmedo de actividad de LA o VS o PALP en animal de ensayo}}{\text{Peso húmedo de actividad de LA o VS o PALP en animal de control}} \times \frac{\text{peso corporal total del animal de control}}{\text{peso corporal total del animal de ensayo}} \right) \times 100.$$

Siguiendo los procedimientos, esencialmente como se ha descrito anteriormente, el compuesto del ejemplo 74 presentó la siguiente actividad en el modelo *in vivo* de eficacia y selectividad realizado en ratas, mencionado anteriormente

Dosis (mg/Kg/d), vía	% de eficacia peso LA frente a control (GDX) (ANOVA, p < 0,05)	% de eficacia peso VS frente a control (cirugía simulada) (ANOVA, p<0 ,05)	% de eficacia PALP frente a control (GDX) (ANOVA, p < 0,05)
3, p.o	134	6	95
10, p.o	195	8	116
30, p.o	186	14	107

p.o. = vía de administración oral
LA = músculo elevador del ano; VS = vesícula seminal; GDX = animal gonadectomizado

Modelos *in vivo* de trastornos asociados con pérdida ósea:

Para demostrar que los compuestos de la presente invención tienen la capacidad de tratar trastornos asociados con pérdida ósea, tales como osteoporosis u osteopenia, se emplearon otros modelos animales bien conocidos en la materia. Los ejemplos de dichos modelos se proporcionan en Y. L. Ma et al., Japanese Journal of Bone and Mineral Metabolism 23 (Supl.): 62-68 (2005); Y.L. Ma et al., Endocrinology 144: 2008-2015 (2003); y K. Hanada et al., Biol. Pharm. Bull. 26(11): 1563-1569 (2003). Se menciona en particular el modelo de rata hembra de osteopenia por insuficiencia de estrógenos inducido por ovariectomía y el modelo de rata macho de osteopenia por insuficiencia de andrógenos inducida por orquidectomía.

Modelo de osteopenia por insuficiencia de estrógenos inducido por ovariectomía:

Se instalaron ratas hembra Sprague Dawley vírgenes de seis meses de vida (Harlan Industries, Indianapolis IN), con un peso de aproximadamente 220 g con acceso a voluntad a alimento (TD 8922 con calcio al 0.5% y fósforo al 0.4%, Teklad, Madison, WI) y agua. Se realizaron ovariectomías (Ovx) bilaterales en los animales (salvo en los controles sometidos a cirugía simulada) y después se asignaron al azar en grupos de tratamiento de 7- 8 ratas por grupo. Cada ensayo contenía típicamente al menos dos grupos de controles, incluyendo los controles ovariectomizados de manera simulada (Sim) y los ovariectomizados (Ovx) tratados con vehículo. Antes de iniciar el tratamiento con el compuesto de ensayo, se permitió pérdida ósea a las ratas (Ovx) durante 1 mes para establecer la osteopenia. Durante 8 semanas, los compuestos de ensayo se administraron mediante sonda por vía oral a los animales (Ovx). Como un control positivo, a un subgrupo de animales Ovx se les proporcionó PTH humana recombinante (1-38) (aproximadamente 10 µg/kg/d, por vía subcutánea). Después de finalizar el protocolo de ensayo, se uso tomografía computerizada cuantitativa (QCT, Norland / Stratec, Fort Atkinson, WI) para analizar la densidad mineral ósea volumétrica (BMD, mg/cc) de la vértebra lumbar L-5 y del fémur. Se realizaron análisis biomecánicos de curvatura de tres puntos en el eje central femoral y sin carga en el fémur proximal usando un material de máquina de ensayo mecánico (modelo: 661.18c-01, MTS Corp, Minneapolis, MN) y se analizó usando el programa informático TestWorks 4® (MTS Corp.).

Modelo de osteopenia por insuficiencia de andrógenos inducido por orquidectomía:

Se instalaron ratas macho Sprague Dawley de seis meses de vida (Harlan Industries, Indianapolis IN), con un peso de aproximadamente 485 g con acceso a voluntad a alimento (TD89222 con calcio del 0,5% y fósforo al 0,4%, Teklad, Madison, WI) y agua. Se realizaron orquidectomías (Orx) bilaterales en los animales (salvo en los controles sometidos a cirugía simulada) y después se asignaron al azar en los grupos de tratamiento de 7- 8 ratas por grupo.

Cada ensayo contenía típicamente al menos dos grupos de controles, incluyendo los controles orquidectomizados de manera simulada (Sim) y los orquidectomizados (Orx) tratados con vehículo. Antes de iniciar el tratamiento con el compuesto de ensayo, se permitió pérdida ósea a las ratas (Orx) durante 2 meses para establecer la osteopenia. Durante 8 semanas, los compuestos de ensayo se administraron mediante sonda por vía oral a los animales (Orx). Como un control positivo, a un subgrupo de animales Orx se les proporcionó PTH humana recombinante (1-38) (aproximadamente 10 ug/kg/d, por vía subcutánea). Después de finalizar el protocolo de ensayo, se realizaron los análisis de MBD de la vértebra y del fémur y también los análisis biomecánicos del fémur, como se ha descrito anteriormente, para el modelo de rata hembra ovariectomizada.

(Véase, en líneas generales, Ma et al., JBMR 17:2256-2264 (2002), y Turner et al., Bone [Review] 14:595-608 (1993)).

Como podrá apreciar un experto habitual en la materia, los protocolos de los modelos animales descritos anteriormente pueden adaptarse fácilmente para usar junto con los compuestos y métodos de la presente invención.

Las siguientes preparaciones y ejemplos ilustran adicionalmente la invención y representan la síntesis típica de los compuestos de Fórmula (I), incluyendo cualquiera de los compuestos novedosos, como se describe anteriormente en líneas generales. Los reactivos y materiales de partida se encuentran fácilmente disponibles para, o puede sintetizarlos fácilmente, un experto habitual en la materia. Debe entenderse que las preparaciones y los ejemplos se exponen a modo de ilustración y no como limitación y que un experto en la materia puede realizar diversas modificaciones.

Como se usa en este documento, "TLC" se refiere a cromatografía de capa fina; "HPLC" se refiere a cromatografía líquida de alto rendimiento; "CG/EM" se refiere a cromatografía de gases-espectroscopía de masas; "CL-EM/EM" se refiere a cromatografía líquida-espectroscopía de masas por pulverización de electrones; "F_r" se refiere a factor de retención; "T_R" o se refiere a tiempo de retención; "δ" se refiere a partes por millón campo debajo de tetrametilsilano; "TFA" se refiere a ácido trifluoroacético; "THF" se refiere a tetrahidrofurano; "DMF" se refiere a N,N-dimetilformamida; "DMSO" se refiere a dimetilsulfóxido; "MTBE" se refiere a terc-butil metil éter; "PPh₃" se refiere a trifenilfosfina; "DEAD" se refiere a azodicarboxilato de dietilo; "Pd-C" se refiere a paladio sobre carbono; NaBH(OAc)₃ se refiere a triacetoxiborohidruro sódico; "Bn" se refiere a bencilo; "BnNH₂" se refiere a bencil amina; "MeOH" se refiere a metanol; "EtOH" se refiere a etanol; "EtOAc" se refiere a acetato de etilo; "NBS" se refiere a N-bromo-succinimida; AIBN se refiere a 2,2'-azobisisobutironitrilo; "e.e." se refiere a exceso enantiomérico.

La rotación óptica se determina mediante técnicas convencionales, tales como usando un polarímetro. La configuración R o S de los compuestos de la invención puede determinarse mediante técnicas convencionales, tales como análisis por rayos X y correlación con tiempo de retención de HPLC quiral.

En general, los nombres para los compuestos de la presente invención se proporcionan por ChemDraw® versión 7.0.1.

Intermedio 1

(±)-2-(3-Oxo-ciclopentil)-isoindol-1,3-diona

Se mezclaron ciclopentenona (100 g, 1,2 mol) y ftalimida (170 g, 1,2 mmol) en MeOH (900 ml) y se agitaron durante 18 h a temperatura ambiente. Se agitaron vigorosamente con un agitador mecánico y se añadió Na₂CO₃ acuoso 2 M (80 ml). Después de aproximadamente 2 h, se formó un precipitado espeso de color blanco. Se agitó a temperatura ambiente durante 48 h. El sólido de color blanco se recogió por filtración al vacío y se aclaró con metanol. El sólido se suspendió en agua (300 ml) y se agitó durante 3 h. El sólido se recogió y se secó en una estufa de vacío a 40 °C durante una noche, dando 195 g (71%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 7,85-7,77 (m, 4H), 4,90 (m, 1H), 2,67 (ddd, 1H, J = 18,5, 6,2, 1,3 Hz), 2,54 (dd, 1H, J = 18,5, 9,2 Hz), 2,45 (m, 1H), 2,32-2,21 (m, 3H); EM (m/z): 230 (M+1, débil).

Intermedio 2

(±)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo

Se mezclaron (±)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindolo-1,3-diona (12,7 g, 55,3 mmol) y 4-cianofenilhidrazina-HCl (8,53 g, 50,3 mmol) en HOAc (200 ml) y HCl 4 N dioxano (50 ml). Usando agitación mecánica, se calentó la reacción a 90 °C durante 18 h y después se añadió más cantidad de HCl 4 N dioxano (20 ml). Se calentó la reacción a 100 °C durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con agua (600 ml) y se recogió un sólido de color negro por filtración al vacío. El sólido se sonicó con MeOH (200 ml), después se recogió y se secó en una estufa de vacío, dando 10,94 g (66%) de un sólido de color gris-pálido. EM (m/z): 328 (M+1), 326 (M-1).

Intermedio 3

(±)-2-(7-Trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-isoindolo-1,3-dionano

5 Se mezclaron clorhidrato de (4-trifluorometoxi-fenil)-hidrazina (1,5 g, 6,56 mmol) y (\pm)-2-(3-oxo-ciclopentil)-isoindolo-1,3-diona en EtOH (20 ml) y se calentaron a reflujo durante 14 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se diluyó con Et₂O (150 ml). La mezcla se puso en un baño ultrasónico durante 10 min y después se retiró por filtración un sólido. El filtrado se concentró, dando el producto en bruto. El material se purificó sobre gel de sílice (120 g) usando EtOAc al 10-60%/hexanos, dando 520 mg (22%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 11,22 (s, 1H), 7,85 (m, 4H), 7,38 (d, 1H, *J* = 8,8 Hz), 7,28 (d, 1H, *J* = 1,3 Hz), 6,96 (dd, 1H, *J* = 8,8, 1,3 Hz), 5,41 (m, 1H), 3,38-3,11 (m, 4H).

Intermedio 4

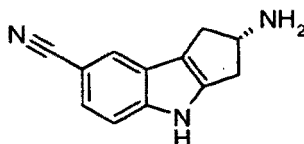
(\pm)-2-Amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo

10 En un matraz de fondo redondo de tres bocas, equipado con un agitador mecánico, se preparó una mezcla de THF (3100 ml) y etanol (550 ml). A esta mezcla se le añadió 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo en bruto (170 g, 0,52 mol) y se agitó durante 15 min. Se añadió hidrazina hidrato (90 ml, 1,9 mol) y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. Se comprobó por CL/EM que no quedaba material de partida. La reacción en bruto se filtró al vacío y el sólido se lavó con THF (2 x 200 ml). Las aguas madre se recogieron y el disolvente se eliminó al vacío.

15 Se purificó por filtración sobre gel de sílice (3,81 cm de alto, lecho muy ancho de SiO₂) usando (NH₃ 2 M/MeOH)/CH₂Cl₂ (3-10%). Se recogieron las fracciones que contenían el producto y el disolvente se eliminó. Se añadió acetonitrilo (180 ml), la mezcla se calentó a reflujo durante 15 min y después se enfrió a temperatura ambiente. Se recogió un sólido de color pardo por filtración y se secó al vacío durante una noche a 40 °C, dando el compuesto racémico del título, 55 g (60%). CG-EM: 198 (M+), 196 (M-); NOTA: En este punto los enantiómeros de la amina racémica se separan o la síntesis continua con material racémico y se realiza una separación por HPLC prep. quiral de los compuestos finales.

Intermedio 4a

(S)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo



25 En un matraz de 2 l equipado con un agitador mecánico y un condensador se añaden etanol (945 ml) y (\pm)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (40 g, 0,203 mmol). La mezcla se agitó y se calentó a 60-65 °C hasta que se consigue que la solución se complete. Se añadieron ácido D-piroglutámico (28,4 g, 0,192 mmol) y agua (55 ml). La mezcla se calentó a reflujo durante 20 min. Se enfrió a 40-45 °C durante 90 min. Se agitó a 40-45 °C durante una hora y después se enfrió a 24 °C durante 2 h. Se agitó a esta temperatura durante dos horas más. Un sólido cristalino se aisló por filtración y se lavó con una mezcla de EtOH/agua (95:5) (3 x 50 ml). El sólido se secó al vacío a 50 °C durante una noche, dando 23 g de la sal del ácido piroglutámico.

30 Aislamiento de la base libre: Se añadió ácido piroglutámico al agua (150 ml) y se agitó hasta que se consiguió completar la solución. Se filtró través de un lecho de tierra de diatomeas. La solución acuosa se recogió y se ajustó el pH a 9 añadiendo amoniaco acuoso concentrado. Un sólido de color blanquecino se recogió por filtración y se secó al vacío a 50 °C durante una noche, dando 13,5 g (35%) de (S)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo, \geq 94% de e.e. (columna, Chiracel OJ (4,6 x 250 mm; 10 μ m); disolvente, EtOH al 20%/(dimetiletilamina al 0,2%/hexanos), se comprobó frente a la mezcla racémica). Rotación específica: $[\alpha]_D^{25}$ -68,3° (Me-OH).

Intermedio 4b

40 (R)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indolo-7-carbonitrilo

El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito para el Intermedio 4a, empleando ácido L-piroglutámico. El producto (97% de e.e.) tiene un resultado de rotación específica: $[\alpha]_D^{25}$ + 63° (EtOH).

Intermedio 5

(\pm)-7-Trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilamina

45 Se preparó básicamente como se ha descrito para el Intermedio 4, usando (\pm)-2-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-isoindolo-1,3-dionano. EM (m/z): 257 (M+1), 255 (M-1).

Intermedio 6**(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**

5 En una atmósfera de nitrógeno, se mezcló (±)-2-amino-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (7,0 g, 35,5 mmol) con diisopropiletilamina (7,4 ml, 42,6 mmol) en CH₂Cl₂ (70 ml). Se añadió cloroformiato de isopropilo (1,0 M en tolueno, 42,6 ml, 42,6 mmol) y se agitó durante una noche a temperatura ambiente. Se diluyó con agua (100 ml) y éter etílico (50 ml), se agitó durante 10 min y el sólido se recogió. Después del secado, se obtuvieron 7,42 g (61%) del compuesto del título en forma de un sólido de color castaño. EM (m/z): 284 (M+1), 282 (M-1).

10 Los intermedios de la Tabla 1 se prepararon básicamente como se ha descrito para la preparación del Intermedio 6 usando el cloruro de ácido, cloroformiato o dicarbonato de dialquilo dicarbonato apropiados, con trietilamina y diisopropiletilamina como base intercambiable.

Tabla 1

Intermedio	Nombre Químico	EM (m/z)
7	(±)-N-(7-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-isobutiramida	268 (M+1) 266 (M-1)
8	(±)-(7-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	266 (M+1) 264 (M-1)
9	(±)-Éster terc-butílico del ácido N-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	Sin datos
10	(±)-Éster isopropílico del ácido N-(7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	343 (M+1)
11	(±)-Éster etílico del ácido N-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	270 (M+1) 268 (M-1)
12	(R)-(7-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	Sin datos
13	(S)-(7-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	Sin datos
14	(R)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	284 (M+1) 282 (M-1)
15	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	284 (M+1) 282 (M-1)
16	(R)-Éster terc-butílico del ácido N-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	296 (M-1)
17*	(S)-Éster terc-butílico del ácido (7-Ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	Sin datos

*Como alternativa, el Intermedio 17 se obtuvo por cromatografía quiral del Intermedio 9.

Intermedio 18**(±)-N-[7-(Metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida**

15 Se mezclaron (±)-N-[7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida (5 g, 18,7 mmol) y catalizador de Al-Ni (15 g) en agua/ácido fórmico al 96%, 1/10 (110 ml). Se calentó a reflujo durante 18 h, se añadió catalizador de Al-Ni (13 g) y se calentó a reflujo durante 5 h más. Se enfrió y se diluyó con MeOH y los productos orgánicos se retiraron por filtración. El filtrado se concentró, se añadió EtOH (200 ml) y se sonicó durante 15 min. El material insoluble se filtró y a la solución de aldehído en bruto se le añadió O-metoxiamina-HCl (120 mmol) disuelto en agua (25 ml) y la mezcla se hizo básica (pH = 9-12) con NaOH 5,0 N. Se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y se eliminó la mayor parte del disolvente a presión reducida. El residuo se mezcló con agua y se sonicó durante 30 min. Se aislaron 4,39 g de un sólido de color pardo. El material se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 30-100%/hexano, dando 530 mg (10%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo pálido. EM (m/z): 300 (M+1), 298 (M-1).

20

Intermedio 19**(R)-N-[7-(Metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-2,2-dimetil-propionamida**

Se combinaron diclorometano (15 ml) y éster terc-butílico del ácido (R)-[7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico (2 g, 6,73 mmol) y se agitaron durante 10 min en una atmósfera de nitrógeno a temperatura ambiente. Se añadió gota a gota hidruro de diisobutilaluminio (solución 1 M en cloruro de metileno, 14,1 ml; 14,1 mmol) durante 15 min. A la mezcla de reacción se le añadió acetato de etilo (30 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. Se añadió una solución acuosa al 20% de tartrato sódico (30 ml) y se agitó durante 1 h a temperatura ambiente. La fase orgánica se separó y la fase acuosa se extrajo con acetato de etilo (2 x 15 ml). Las fases orgánicas se combinaron, se secaron (Na₂SO₄), se filtraron y se concentraron, dando 2,2 g de éster terc-butílico del ácido [(R)-7-formil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando cloruro de metileno/acetona (95/5), dando 1,3 g (64%). EM (m/z): 301 (M+1).

A un matraz de fondo redondo de 100 ml se le añadieron éster terc-butílico del ácido [(R)-7-formil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico (1,00 g; 3,33 mmol), etanol (10 ml), carbonato potásico (552 mg, 4 mmol) y clorhidrato de O-metilhidroxilamina (334 mg; 4,0 mmol). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 1 h. El disolvente se eliminó al vacío y se añadió agua (15 ml). La mezcla se agitó 30 min y se filtró, dando 790 mg (72%). EM (m/z): 330 (M+1).

Intermedio 20**2-Bromometil-6-fluoro-piridina**

Se añadió NBS (35,6 g, 0,20 mol) a una solución de 6-fluoro-2-metil piridina (20 ml, 0,19 mol) en EtOAc (400 ml) a temperatura ambiente. Cuando la temperatura alcanzó 45 °C, se añadió AIBN (400 mg, 2,4 mmol). La mezcla se calentó a 65 °C durante 6 h, después se enfrió a temperatura ambiente y se añadió hexano (1 l). El precipitado blanco se eliminó por filtración y el sólido se lavó con hexano/EtOAc (1: 1). El filtrado se lavó con cantidades pequeñas de Na₂S₂O₃ acuoso, NaHCO₃ y salmuera. Los productos orgánicos se secaron (Na₂SO₄), se filtraron, después se eliminó la mayor parte del disolvente al vacío a temperatura ambiente. La solución restante se transfirió a una preparación de destilación. El disolvente restante se eliminó por destilación a presión atmosférica seguido del material de partida sin reaccionar a 80 mm (bp aprox. a 70 °C; 11,2 g) y después el producto del título a 1 mm (bp aprox. a 75 °C; 12,1 g, 32%). RMN (300 MHz; CDCl₃): 7,82 (1H; dd); 7,35 (1H; dd); 6,90 (1H; dd); 4,50 (2H; s).

Intermedio 21**2-(3-Bromometil-piridin-2-il)-isoindolo-1,3-diona**

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento como se describió por Goswami, S.; y col, J. Am. Chem. Soc. 1989, 111, 3425-3426 y como se ilustró por Graczyk, P. W02004013139, 2004, partiendo con 2-amino-3-picolina y anhídrido ftálico, seguido de la bromación con NBS, produciendo el producto con un rendimiento del 33% en forma de un sólido de color blanco. EM (m/z): 317,319 (M+1).

Intermedio 22**3-Bromometil-isotiazol**

Se preparó el 3-metilisotiazol a partir de clorhidrato de 5-amino-3-metil isotiazol disponible en el mercado mediante el procedimiento de Buttimore, D.; y col, J. Chem. Soc. 1963, 2032-2039. Se calentó a reflujo una mezcla de 3-metilisotiazol (3,61 g, 36,6 mmol), N-bromosuccinimida (6,8 g, 38,2 mmol) y 1,1-azo-bis(ciclohexanocarbonitrilo) (0,18 g, 0,73 mmol) en CCl₄ (100 ml) durante 18 h. El subproducto de succinimida se enfrió y se eliminó por filtración. El filtrado se concentró y se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (1/5), proporcionando 2,78 g (42,9%) del producto. RMN ¹H (400 MHz, CDCl₃) δ 8,63 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,34 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 4,59(s, 2H).

Intermedio 23**5-Bromo-3-bromometil-isotiazol**

El 5-bromo-3-metilisotiazol se preparó de acuerdo con el procedimiento de Adams, A.; Slack, R. J. Chem. Soc. 1959, 3061-3072. El compuesto del título se preparó como se ha descrito básicamente para el Intermedio 22 usando NBS y 5-bromo-3-metilisotiazol.

Intermedio 24**2-Bromometil-6-difluorometil-piridina**

Se añadió lentamente trifluoruro de bis-(2-metoxietil)aminosulfuro (9,2 ml, 50 mmol) a 6-metil-2-piridinacarboxaldehído (2,6 g, 21,5 mmol) en CH₂Cl₂ (25 ml). Después de 18 h, se vertió cuidadosamente en un vaso

de precipitados que contenía NaHCO₃ saturado (300 ml). Se agitó con agua/CH₂Cl₂ y se separó. La fase orgánica se secó (Na₂SO₄) y se concentró, dando 2,11 g de un aceite de color pardo. Se purificó sobre gel de sílice (EtOAc al 50%/hexano), dando 1,16 g (38%) de 2-metil-6-difluorometil-piridina en forma de un aceite de color amarillo-castaño. Se disolvió (1,0 g, 7 mmol) en CCl₄ (30 ml) y se añadieron NBS (1,2 g, 6,8 mmol) y AIBN (100 mg). Se calentó a reflujo durante 4 h, se filtró y se concentró. El residuo resultante se purificó sobre gel de sílice usando EtOAc al 5-10%/hexano durante 30 min, proporcionando 670 mg (43%). CG/EM 221+223.

Intermedio 25

2-Clorometil-3-cloropirazina

El compuesto del título se preparó usando el procedimiento de cloración como se describió básicamente por Jeromin, G. E.; y col., DE3519364, 1986, y Russell, M. G. N.; y col. J. Med. Chem. 2005, 48, 1367-1383. Se disolvió 2-metil-3-cloropirazina (24,3 g, 189 mmol) en CHCl₃ (100 ml). Se añadió benzamida (100 mg, 0,8 mmol) y se calentó a reflujo. A la temperatura de reflujo, se añadió ácido tricloroisocianúrico sólido (17,6 g, 75,6 mmol) y continuó a reflujo durante 96 h. Se enfrió y se filtró a través de 200 g de gel de sílice, eluyendo con cloruro de metileno. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice usando un gradiente de cloroformo al 35%/hexano a cloroformo al 60%/hexano durante una hora. El compuesto del título se obtuvo en forma de un aceite incoloro, 5,39 g del compuesto del título puro y 9,4 g que es >70% del producto deseado. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,50 (d, 1H, J = 2,2 Hz), 8,37 (d, 1H, J = 2,6 Hz), 4,80 (s, 2H), 2,50 (s, 3H); CG/EM M = 162+164.

Los Intermedios 26-29 se prepararon siguiendo básicamente el procedimiento descrito para el Intermedio 25 usando 2,3-dimetilpirazina, 2-cloro-4-metilpiridina, 2-metilthiazol y 3-metilpiridazina.

Intermedio número	Nombre Químico
26	2-Clorometil-3-metil-pirazina
27	2-Cloro-4-clorometil-piridina
28	2-Clorometiltiazol
29	3-Clorometil-piridazina

Los Intermedios 30 y 31 se prepararon siguiendo básicamente el procedimiento que se describió por Newkome. G. R.; y col, Synthesis 1984, 676-679, usando 2-metilpirazina y 2,5-dimetilpirazina y N-clorosuccinimida (NCS).

30	2-Clorometilpirazina
31	2-Clorometil-5-metil-pirazina

Intermedio 32

Ácido [1,2,5]-tiadiazol-3-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Weinstock, L. M.; y col, J. Org. Chem. 1967, 32, 2823-2828.

Intermedio 33

[1,2,5]Tiadiazol-3-ilmetanol

Se mezclaron ácido [1,2,5]tiadiazol-3-carboxílico (6,00 g, 46,1 mmol) y cloruro de oxalilo (11,7 g, 8,04 ml, 92,2 mmol) en CH₂Cl₂ (150 ml). A esta suspensión heterogénea se le añadieron 10 gotas de DMF y se agitó a temperatura ambiente. La mezcla de reacción burbujeó y se volvió gradualmente translúcida en una hora. Después de una hora, la mezcla de reacción se concentró al vacío, dando el cloruro de ácido en forma de un aceite de color pardo.

Se disolvió el cloruro de ácido en EtOH (50 ml), se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se concentró al vacío, dando el éster etílico en forma de un aceite de color pardo.

Se disolvió el éster etílico en THF (100 ml) y se añadió LiBH₄ (solución 2,0 M en THF, 46,1 ml, 92,2 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se vertió en NH₄Cl acuoso (400 ml) y se extrajo en EtOAc (3 x 150 ml). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄) y se concentraron al vacío, dando 4,41 g del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Se purificó sobre gel de sílice (40 g) usando EtOAc al 30%/hexanos, dando 3,71 g (69%) del compuesto del título en forma de un aceite de color

amarillo. RMN ¹H (CDCl₃) δ 8,59 (s, 1H), 5,00 (s, 2H).

Intermedio 34

Éster del ácido metanosulfónico [1,2,5]tiadiazol-3-ilmetilo

5 El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Yamamoto, H.; y col, Bioorg. Med. Chem. 2001, 9, 465-475.

Intermedio 35

3-Hidroximetil-4,5-dicloroisotiazol

10 Se añadió LiBH₄ (2,0 M en THF, 10 ml, 20 mmol) a una solución de éster metílico del ácido 4,5-dicloro-isotiazol-3-carboxílico (2,1 g, 10 mmol) en THF (60 ml). Se agitó a temperatura ambiente durante una hora y después se enfrió a 0 °C. La mezcla de reacción se inactivó cuidadosamente con agua (10 ml) y después con NH₄Cl acuoso saturado (50 ml). Los productos orgánicos se extrajeron en EtOAc (100 ml), después se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando 540 mg del producto en bruto en forma de un jarabe de color naranja. El jarabe se purificó sobre gel de sílice (40 g) usando EtOAc al 5-30%/hexanos, dando 310 mg (17%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 5,55 (t, 1H, J = 5,9 Hz), 4,52 (d, 2H, J = 6,2 Hz).

15 Intermedio 36

2-Cloro-4-hidroximetiltiazol

20 Se preparó éster etílico del ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico básicamente como se describe por Erlenmeyer, H.; y col, Helv. Chim. Acta 1944, 27, 1432-1436. El compuesto del título se preparó básicamente siguiendo el procedimiento que se ha descrito para el Intermedio 35, usando éster etílico del ácido 2-cloro-tiazol-4-carboxílico. EM (m/z): 150 (M+1); RMN ¹H (CDCl₃) δ 7,16 (t, 1H, J = 1,0 Hz), 4,75 (d, 2H, J = 0,9 Hz), 2,48 (s, 1H).

Intermedio 37

Éster etílico del ácido 2-amino-5-metil-tiazol-4-carboxílico

El compuesto del título se preparó de acuerdo con el procedimiento de Hénichart, J.-P.; y col. Heterocycles 1991, 32, 693-701.

25 Intermedio 38

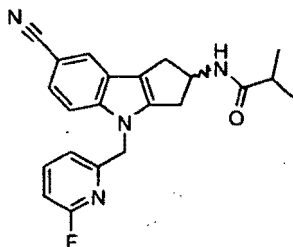
Éster etílico del ácido 5-metil-tiazol-4-carboxílico

30 En un matraz de fondo redondo de 3 bocas se mezclaron éster etílico del ácido 2-amino-5-metil-tiazol-4-carboxílico (62,9 g, 338 mmol) y THF (630 ml). Se calentaron a reflujo y la mezcla de reacción se trató gota a gota con nitrito de isoamilo (52,6 g, 60,1 ml, 449 mmol). Después de que se completara la adición, la reacción se agitó a reflujo durante 1 h, después la mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria (alto vacío), dando 70 g del producto en bruto en forma de un aceite espeso de color naranja. Se purificó sobre gel de sílice (400 g, EtOAc al 20-45%/hexanos), proporcionando 39,47 g (68%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM/EM m/z 172 (M+1), T_R = 1,5 min.

Intermedio 39

35 Éster etílico del ácido 5-bromometil-tiazol-4-carboxílico

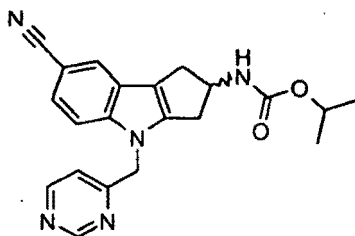
40 Se calentó a reflujo una mezcla de éster etílico del ácido 5-metil-tiazol-4-carboxílico (4,87 g, 28,5 mmol) y N-bromo-succinimida (5,06 g, 28,5 mmol) en CCl₄ (100 ml) por irradiación con un lámpara solar de tungsteno de 275 vatios. Después de 3 h, se enfrió a temperatura ambiente y se retiró por filtración un sólido de color castaño. El filtrado se concentró por evaporación rotatoria, dando 6,42 g del producto en bruto en forma de un aceite de color naranja. Se purificó sobre gel de sílice [115 g, (NH₃ 2 M/MeOH) al 0-15%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos)], dando 3,61 g (51%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM/EM m/z 250, 252 (M+1), T_R = 2,0 min (86%). Material de partida: m/z 172 (M+1), T_R = 1,7 min (14%).

Ejemplo 1**(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidrociclo-penta[b]indol-2-il]isobutiramida**

5 Se mezclaron (±)-N-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-isobutiramida (6,28 g, 18,8 mmol), 6-fluoro-2-bromometilpiridina (3,93 g, 20,7 mmol) y Cs_2CO_3 (12,25 g, 37,6 mmol) en DMF (25 ml). Se calentó la reacción a 50 °C durante 18 h. Se enfrió, se diluyó con EtOAc y se lavó con agua (3 x 200 ml). La fase orgánica se secó (MgSO_4) y se concentró, dando 7,1 g del material en bruto. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 5-20%/CH₂Cl₂). Se obtuvieron 4,0 g (56%) de un sólido de color amarillo-castaño. EM (m/z): 377 (M+1), 375 (M-1).

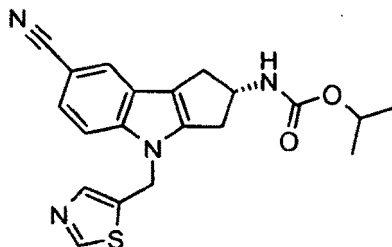
Ejemplo 1a y 1b**10 (R) y (S)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida**

Los enantiómeros se separaron del Ejemplo 1 por cromatografía quiral usando Chiralpak AD-H (MeOH). **Isómero 1 (R)**: 1,67 g del 99% de e.e., HPLC: $T_R = 3,44$ (96,5%), RMN ¹H (DMSO-d₆) δ 8,22 (d, 1H, J = 7,5 Hz), 7,96-7,88 (m, 2H), 7,62 (d, 1H, J = 8,3 Hz), 7,38 (dd, 1H, J = 8,4, 1,8 Hz), 7,07 (td, 2H, J = 10,9, 3,9 Hz), 5,44 (dd, 2H, J = 19,2, 16,5 Hz), 4,86 (m, 1H), 3,28-3,12 (m, 2H), 2,69-2,61 (m, 2H), 2,32 (m, 1H), 0,97 (t, 6H, J = 6,4 Hz). **Isómero 2 (S)**: 1,45 g del 98,9% de e.e., HPLC: $T_R = 3,44$ min (100%), RMN ¹H (DMSO-d₆) es idéntico al del Isómero 1.

Ejemplo 2**(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirimidin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**

20 A una suspensión de pirimidin-4-ilmetanol (250 mg, 2,27 mmol) en CH₂Cl₂ (12 ml) se le añadió N,N-diisopropiletilamina (475 mg, 640 µl, 3,68 mmol) y se enfrió 0 °C en una atmósfera de nitrógeno. Se añadió cloruro de metanosulfonilo (275 mg, 186 µl, 2,40 mmol) y se calentó hasta la temperatura ambiente. Después de agitar a temperatura ambiente durante 1 h, la mezcla de reacción se cargó en un cartucho de extracción de fase sólida Varian ChemElut CE1005 (Varian número de pieza 12198006) que se había tratado previamente con agua (2 ml).
 25 Se eluyó CH₂Cl₂ (30 ml) a través del cartucho, que recogió y concentró el eluyente orgánico. Al eluyente se le añadió DMF y se concentró al vacío, dando una solución en DMF del mesilato. A esta solución, se le añadieron éster isopropílico del ácido (±)-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[d]indol-2-il)-carbámico (495 mg, 1,75 mmol), Cs_2CO_3 (1,14 g, 3,5 mmol) y DMF (10 ml). La mezcla se calentó a 50 °C durante 18 h en un vial cerrado herméticamente. La reacción se diluyó con EtOAc (100 ml) y los productos orgánicos se lavaron con agua (3 x 60 ml). La fase orgánica se secó sobre MgSO_4 , se filtró y se concentró, dando 631 mg del producto en bruto en forma de un aceite de color rojo. El aceite se purificó sobre 40 g de gel de sílice [EtOAc al 40-90%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos)], dando 487 mg (74%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM 92% @ 4,34 min (m/z): 376 (M + 1), 374 (M - 1), 420 (M + HCO₂).

Ejemplo 3

(S)-Éster isopropílico del ácido 7-(ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico

Se añadieron N,N-diisopropiletilamina (2,39 g, 3,2 ml, 18,5 mmol) y cloruro de metanosulfonilo (1,27 g, 864 11,1 mmol) a una solución enfriada (0 °C) de 5-(hidroximetil)tiazol (1,22 g, 10,6 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml) en una atmósfera de nitrógeno. La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió agua (30 ml), las fases se separaron y los productos orgánicos se secaron sobre MgSO₄. Se filtraron y a la fase orgánica se le añadió DMF (10 ml). Se concentró al vacío dejando una solución del mesilato en DMF. A esta solución, se le añadió más cantidad de DMF (40 ml), éster isopropílico del ácido (S)-7-(ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (2,50 g, 8,82 mmol) y Cs₂CO₃ (5,57 g, 17,6 mmol). Se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla de reacción se diluyó con EtOAc (300 ml), los productos orgánicos se lavaron con agua (3 x 130 ml) y después con salmuera (100 ml). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando 3,8 g del producto en bruto en forma de un aceite de color amarillo. Se purificaron sobre gel de sílice [120 g, EtOAc al 30-60%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos)], dando 2,22 g (66%) del compuesto del título en forma de un sólido de color blanco. CLEM 100% @ 4,46 min (m/z) 381 (M+H), 425 (M+HCO₂⁻).

El procedimiento se usó como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 2 ó 3 para convertir los siguientes alcoholes en los mesilatos: 2-hidroximetilpirimidina, 3-hidroximetil-4,5-dicloroisotiazol, 2-cloro-4-hidroximetiltiazol, 2-hidroximetiltiazol y 5-hidroximetiltiazol.

Usando el 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol sustituido apropiadamente se prepararon los Ejemplos 4-53 y el Intermedio 40-41, en la Tabla 2, básicamente de acuerdo con los procedimientos que se han descrito en los Ejemplos 1 y 2, usando el haluro de heteroarilmetilo o el mesilato de heteroarilmetilo apropiados, que se han descrito anteriormente o están disponibles en el mercado. El material quiral se preparó a partir del 1,2,3,4-tetrahidrociclopenta[b]indol quiral correspondiente que se ha preparado anteriormente o el material racémico se separó como se ha descrito básicamente en el Ejemplo 1a y 1b.

Tabla 2

Ejemplo	Nombre Químico	EM (m/z)
4	(R)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	393 (M+1)
5	(S)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	393 (M+1)
6*	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-Ciano-4-(3-hidroxipiridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	391 (M+1)
7	(±)-Éster etílico del ácido (7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	361(M+1)
8	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(6-difluorometil-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	425 (M+1)
9	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻)
10	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(2-metil-tiazol-4-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	395 (M+1), 439 (M + HCO ₂ ⁻)
11	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirimidin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1)

ES 2 376 048 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	EM (m/z)
12	(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-7-trifluorometoxi-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	452 (M+1), 496 (M + HCO ₂ ⁻)
13	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻)
14**	(R)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	361 (M+1)
15**	(S)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	361 (M+1)
16	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	367 (M+1), 411 (M+ HCO ₂ ⁻)
17	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-piridazin-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	367 (M+1), 411 (M+ HCO ₂ ⁻)
18	(±)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	367 (M+1), 411 (M+ HCO ₂ ⁻)
19	(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(5-bromo-isotiazol-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	459, 461 (M+1)
20	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1)
21	(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(2-cloro-tiazol-4-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	415 (M+1), 459 (M + HCO ₂ ⁻)
22	(R)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻)
23	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1), 420 (M + HCO ₂ ⁻)
24	(R)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M+ HCO ₂ ⁻)
25	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻)
26	(R)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirimidin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1), 374 (M-1)
27	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-pirimidin-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	376 (M+1), 374 (M-1)
28	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(3-metil-pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	390 (M+1), 412 (M+Na)
29	(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(2-cloro-pirimidin-4-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	410 (M+1)
30	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(4,5-dicloro-isotiazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	449 (M+1) 447 (M-1)
31	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 403 (M+Na)
32	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻)

ES 2 376 048 T3

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	EM (m/z)
33	(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	410 (M+1), 408 (M-1)
34	(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	382 (M+1)
35	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(6-metil-pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	390 (M+1)
36	(±)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	390,2 (M+1)
37	(±)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
38	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻)
39	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M + HCO ₂ ⁻)
40	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	382 (M+1), 426 (M + HCO ₂ ⁻)
41	(R)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
42	(S)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
43**	(S)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	367 (M+1)
44	(S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	381 (M+1), 425 (M+ HCO ₂ ⁻)
45	(S)-Éster isopropílico del ácido [4-(5-bromo-isotiazol-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	459, 461 (M+1)
46	(R)-Éster terc-butílico del ácido [4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	439 (M+1)
47	(S)-Éster isopropílico del ácido [4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	410 (M+1), 408 (M-1)
48**	(S)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	403 (M+1)
49	(±)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	375 (M+1)
50	(±)-N-(7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il)-isobutiramida	359 (M+1)
51	(±)-N-[4-(6-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-isobutiramida	409 (M+1)
52	(R)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	375 (M+1), 419 (M + HCO ₂ ⁻)
53	(S)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahydro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanocarboxílico	375 (M+1), 419 (M + HCO ₂ ⁻)

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	EM (m/z)
Intermedio 40	(S)-Éster isopropílico del ácido {7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbámico	520 (M+1)
Intermedio 41***	Éster etílico del ácido 5-((S)-7-Ciano-2-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidro- H-ciclopenta[h]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico	CL-EM/EM m/z 453 (M+1), 451 (M-1), T _R = 2,4 min

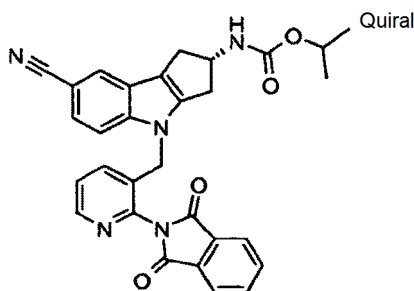
*El bromhidrato de 2-bromometil-3-hidroxipiridina está disponible en el mercado en Lancaster Synthesis.

**El ejemplo se obtuvo mostrado por separación quiral del producto racémico, de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito generalmente para el Ejemplo 1a, 1b.

***Reacción realizada a temperatura ambiente.

Procedimiento alternativo para el 40

Éster isopropílico del ácido {(S)-7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbámico



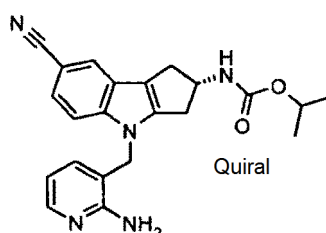
5

Se disolvió éster isopropílico del ácido (S)-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (20 g, 70,59 mmoles; e.e. >98%, 2º isómero sobre Chiracel OJ, DMEA al 0,2% en Hexano/EtOH [80:20]) en dimetilsulfóxido (160 ml) y se añadió 2-(3-bromometil-piridin-2-il)-isoindolo-1,3-diona (29,8 g, 84,71 mmol). La mezcla se agitó hasta que se obtuvo una solución transparente. Se añadieron en una porción carbonato de cesio (46,4 g, 141,18 mmoles) y dimetilaminopiridina (875,5 mg, 7,06 mmol). La mezcla se agitó resultante a 22/24 °C durante 2 h. La mezcla se añadió sobre agua (1,4 l). La suspensión resultante se agitó durante 30 min y se filtró. La torta resultante se lavó con agua (100 ml). El sólido húmedo aislado se disolvió en diclorometano (750 ml) y la fase orgánica se separó. La fase orgánica se lavó con salmuera y el disolvente orgánico se evaporó. El material resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice, eluyendo con hexanos/acetona/CH₂Cl₂ (3/1/1), obteniendo 24 g (58%). EM (m/z): 520 (M+1).

15

Ejemplo 54

(S)-Éster isopropílico del ácido [4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico



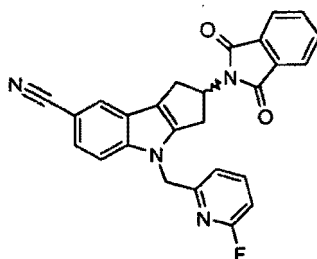
20 Se combinó éster isopropílico del ácido (S)-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbámico en bruto (2,12 mmol, 1100 mg del material en bruto) en una mezcla de THF (22 ml) y metanol (4 ml) y se agitó durante 15 min. Se añadió hidrazina hidrato 0,5 ml, 10 mmol) y se agitó la

mezcla a temperatura ambiente durante 18 h. La reacción en bruto se filtró al vacío y el sólido se lavó con THF (50 ml). El filtrado se recogió y el disolvente se eliminó al vacío. El residuo resultante se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (acetato de etilo al 50-100%/CH₂Cl₂), proporcionando 110 mg (13%) del compuesto del título. EM (m/z): 390 (M+1).

- 5 **Procedimiento alternativo:** Se disolvió éster isopropílico del ácido (S)-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbámico (20 g; 34,64 mmoles) en tetrahidrofurano (170 ml) y etanol (30 ml). Se añadió hidrazina monohidrato (3,37 ml, 69,29 mmoles) usando una bomba de jeringa durante 30 min. La mezcla se agitó a 22/24 °C durante 3 h y después se filtró. La torta se lavó con más cantidad de tetrahidrofurano (50 ml). Las aguas madre combinadas se evaporaron y el residuo resultante se purificó por
10 cromatografía sobre gel de sílice eluyendo con diclorometano/(NH₃ 2 M en metanol/) (98:2). Las fracciones que contenían el producto en bruto se combinaron y el disolvente se evaporó. El sólido se secó a un peso constante y después se añadió sobre etanol (50 ml). La mezcla se calentó a reflujo hasta su completa disolución y después se dejó enfriar a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró y se secó al vacío a un peso constante, proporcionando 11,45 g (84%) del compuesto del título. EM (m/z): 390 (M+1). HPLC quiral: e.e. de >98% (Isómero 1,
15 Chiralpak AD, EtOH/dimetiletilamina al 0,2%).

Intermedio 42

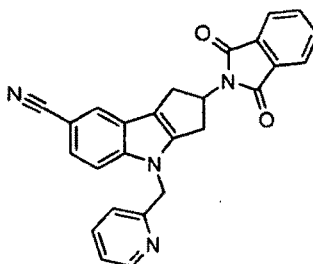
(±)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-7-carbonitrilo



- 20 Se disolvieron (±)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (6,88 g, 21,0 mmol) y 2-bromometil-6-fluoro-piridina (3,99 g, 21,0 mmol) en DMF (80 ml). Se añadió carbonato de cesio (7,51 g, 23,1 mmol, 1,10 equivalentes) y la mezcla se agitó de reacción a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante 48 h. La reacción con acetato de etilo se diluyó, se lavó con agua (3 x), se secó sobre sulfato
25 sódico anhidro, se filtró y se concentró, obteniendo un semi-sólido (8,10 g). El producto en bruto se purificó sobre una columna de 120 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo del 0 al 100%/hexanos, obteniendo 6,7 g de un sólido de color castaño/pardo. El producto se suspendió en éter (100 ml) a temperatura ambiente durante una noche. El sólido se filtró, se aclaró con éter y se secó a alto vacío, obteniendo el compuesto del título en forma de un sólido de color castaño (5,70 g, 62%). CLEM 437,1 (M+1).

Intermedio 43

- 30 (±)-2-(1,3-Dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo

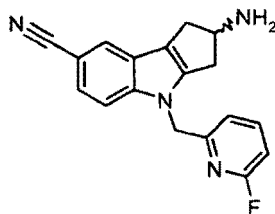


- 35 Se calentó una mezcla de 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (5 g, 15,3 mmol) en DMF (25 ml) a 40 °C. Se añadieron carbonato de cesio (10,4 g, 32,4 mmol) y bromhidrato de 2-bromometilpiridina (4,05 g, 16 mmol). La mezcla se agitó a 40 °C durante 24 h. La mezcla se añadió al agua (250 ml) y se agitó durante 1 h. Los sólidos se filtraron y el material recogido se secó al vacío. El sólido se añadió al etanol (25 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió a 22 °C y se filtró. El sólido se secó al vacío a un

peso constante, proporcionando 4,8 g (75%) del compuesto del título. EM (m/z): 419 (M+1).

Intermedio 44

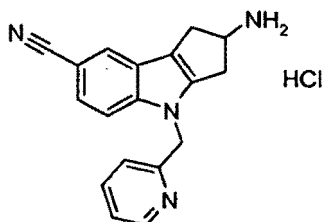
(±)-2-Amino-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo



- 5 Se disolvió (±)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indolo-7-carbonitrilo (5,31 g, 12,2 mmol) en etanol (15 ml)/tetrahidrofurano (85 ml). Se añadió hidrazina mono-hidrato (4,43 ml, 91,2 mmol, 7,50 equivalentes) y se agitó a temperatura ambiente en una atmósfera de nitrógeno durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo (150 ml), los sólidos de color blanco se retiraron por filtración, la fase orgánica se lavó dos veces con carbonato potásico al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (3,42 g, 91%). CLEM 307,0 (M+1), 305,0 (M-1).

Intermedio 45

(±)-Clorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo



- 15 Se añadió 2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (77 g, 184 mmol) a THF (1,3 l) y etanol (230 ml). La mezcla se agitó durante 10 min y después se añadió hidrazina monohidrato (20 ml, 400 mmol). La mezcla se agitó a 22 °C durante 16 h. La mezcla se filtró y las aguas madre se evaporaron. El residuo se disolvió en diclorometano (300 ml). Se añadió una solución 4 M de cloruro ácido en dioxano (50 ml) y la mezcla se agitó durante 2 h. Se filtró y el sólido aislado se secó al vacío a un peso constante, proporcionando 54 g (90%) del compuesto del título. EM (m/z): 289 (M+1).

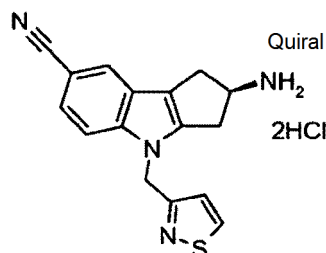
Los siguientes ésteres terc-butílicos del ácido carbámico quirales, Intermedios 46-51 en la Tabla 3, se prepararon usando el Intermedio 16 y alquilación con el haluro de heteroarilmetilo o el mesilato de heteroarilmetilo apropiados, básicamente como se ha descrito en los procedimientos del Ejemplo 1 y Ejemplo 2.

Tabla 3

Intermedio	Nombre Químico	EM (m/z)
46	(R)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	396 (M+1)
47	(R)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
48	(R)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
49	(R)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	395 (M+1)
50	(R)-Éster terc-butílico del ácido {7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico	534 (M+1)
51	(R)-Éster etílico del ácido 5-(2-terc-butoxicarbonilamino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico	467 (M+1)

Intermedio 52

(R)-Diclorhidrato de 2-amino-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo



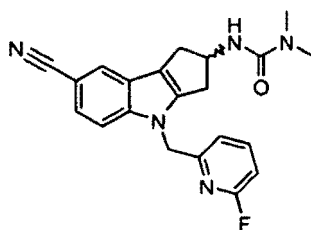
5

Se agitó una suspensión de éster terc-butílico del ácido (R)-(7-ciano-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (1,16 g, 3,19 mmol) en HCl 4 M en dioxano (20 ml) durante 2 h a temperatura ambiente y después se concentró al vacío. El residuo se secó al vacío durante una noche a 40 °C. EM (m/z): 295 (M+1).

- 10 Las siguientes aminas, Intermedios 53-59 enumerados en la Tabla 4, se prepararon básicamente como se ha descrito en el procedimiento para el Intermedio 52, usando el éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-heteroarilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico apropiado. Las aminas se aislaron como sales clorhidrato o diclorhidrato.

Tabla 4

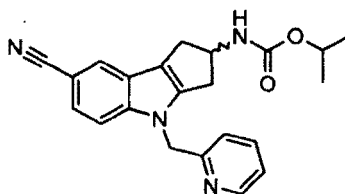
Intermedio	Nombre químico	EM (m/z)
53	(±)-2-Amino-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	290 (M+1)
54	(R)-2-Amino-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	296 (M+1)
55	(R)-2-Amino-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	295 (M+1)
56	(R)-2-Amino-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	295 (M+1)
57	(R)-2-Amino-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	Sin datos
58	(R)-2-Amino-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo	434 (M+1)
59	(R)-Éster etílico del ácido 5-(2-amino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico	367 (M+1)

Ejemplo 55**(+)-3-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-1,1-dimetil-urea**

5

A una solución de (±)-2-amino-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (70 mg, 0,23 mmol) y diisopropiltilamina (0,35 mmol), 61 μ l) en diclorometano (1 ml) se le añadió cloruro de N,N-dimetil-carbamoilo (0,35 mmol, 32 μ l) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. La solución se cargó sobre gel de sílice y se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100%/diclorometano), obteniendo el compuesto del título. CLEM 378,1 (M+1).

10

Ejemplo 56**(±)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**

15

A una solución de (z)-2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (2,32 g, 8,05 mmol) y diisopropiltilamina (9,65 mmol, 1,68 ml) en diclorometano (10 ml) se le añadió cloroformiato de isopropilo (8,86 mmol, 8,9 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo y se lavó con una solución al 10% de K_2CO_3 (2 x). La porción orgánica se secó sobre Na_2SO_4 , se filtró y se concentró,

obteniendo 3,3 g. Se purificó por cromatografía en columna (acetato de etilo al 0-100%/diclorometano), obteniendo 2,48 g (82%) del producto racémico. CLEM 375,2 (M+1).

Procedimiento alternativo:

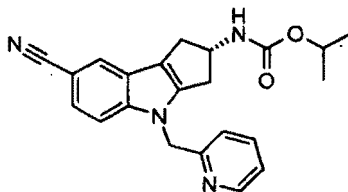
5 Se añadió (\pm)-clorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (35 g, 108 mmol) a una mezcla de diclorometano (350 ml) y piridina (70 ml). La mezcla se agitó en una atmósfera de nitrógeno y se enfrió a 5 °C. Se añadió cloroformiato de isopropilo (solución 1 M en tolueno, 162 ml, 162 mmol). El baño de hielo se eliminó y la mezcla se agitó a 22 °C. Después de 16 h, el disolvente se evaporó. El residuo resultante se añadió al agua (350 ml) y se agitó durante 2 h. Se filtró y el sólido recogido se secó al vacío a 45 °C. El sólido se
10 añadió al acetato de etilo (400 ml) y la mezcla se calentó a reflujo. Después, se enfrió a 22 °C y el sólido se filtró. El sólido húmedo se añadió al acetato de etilo (200 ml) y se calentó a reflujo durante 30 min. La mezcla se enfrió 22 °C durante una hora y después se enfrió a 0-5 °C durante 5 min. La mezcla se filtró y el sólido se aisló al vacío a un peso constante, proporcionando 23 g (62%) del compuesto del título. EM (m/z): 374 (M+1).

Ejemplo 56a y 56b

15 **(R) y (S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**

Los enantiómeros del Ejemplo 56 se separaron por cromatografía preparativa quiral usando una columna Chiralpak AD (8 x 33 cm), eluyendo con EtOH al 100% a 375 ml/min y 250 nm. **Isómero 1 (R)**: 1,14 g, 99,9% de e.e. (condiciones analíticas: columna Chiralpak AD-H, eluyendo con EtOH al 100%/dimetiletilamina al 0,2%; CLEM 375,2 (M+1). **Isómero 2 (S)**: 1,67 g, 99,4% de e.e.; CLEM 375,2 (M+1).

20 **Primera ruta alternativa a 56(b): (S)-Éster isopropílico del ácido (7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**



25 Se añadió (S)-éster isopropílico del ácido 7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (Intermedio 15) (13 g, 41,3 mmol) a DMF (100 ml) y la solución se calentó a 40 °C. Se añadió en una porción carbonato de cesio (42 g, 129 mmol) y la mezcla se agitó durante 30 min a 40 °C. Se añadió en porciones bromhidrato de 2-bromometilpiridina (21 g, 83 mmol) durante 4 h. La mezcla se agitó a 40 °C durante 18 h. La mezcla se añadió a agua enfriada (1 l) de 0 a 5 °C y se agitó durante 30 min. El sólido se aisló por filtración y se secó al vacío a un peso constante. El material se pasó sobre un lecho de gel de sílice eluyendo con CH₂Cl₂/EtOAc (7/3). Las fracciones que
30 contenían el producto se combinaron y el disolvente se evaporó, dando un sólido de color pardo pálido. Se recrystalizó en acetato de etilo, dando 15,3 g (77%) de los compuestos del título. CL/EM (m/z) 375 (M+1).

Segunda ruta alternativa a 56b:

(Condiciones de HPLC-columna: Zorbax® SB-Fenilo, Resolución rápida, 4,6 x 75 mm, 3,5 micrómetros; disolvente: acetonitrilo al 10%/agua al 90% con TFA al 0,05%; UV a 230 nm)

Etapa 1: (\pm)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico

35 Un matraz de fondo redondo de tres bocas y 12 l se equipó con agitación en la parte superior, un termopar, un embudo de adición, una entrada de nitrógeno y un baño de refrigeración. El matraz se cargó con (\pm)-2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoidol-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (500 g, 1,53 moles) y THF (5 l). La suspensión resultante se agitó a temperatura ambiente. Se añadió hidrazina monohidrato (185,6 ml, 3,82 moles) en una corriente lenta de un embudo de adición durante 10 minutos. La mezcla se agitó resultante a temperatura
40 ambiente durante una noche (aproximadamente 18 h). Al baño se le añadió agua fría y el embudo de adición se cargó con dicarbonato de di-t-butilo (875,1 g, 4,01 moles; fundido previamente a un líquido). Se añadió a la mezcla de reacción durante 2 horas, manteniendo la temperatura del recipiente por debajo de 30 °C. Después de 15 min, se analizó por HPLC para descubrir el consumo completo de la amina intermedia. La mezcla de reacción se filtró sobre un lecho de polipropileno en un filtro de acero inoxidable de sobremesa y la torta de filtro resultante se lavó con acetato de etilo (2 x 1 l). El filtrado se concentró al vacío para retirar la mayor parte del THF. La mezcla resultante
45 (aproximadamente 1 l) se purificó sobre un lecho de gel de sílice (4 kg de Kieselgel-60), eluyendo con acetato de etilo. El eluyente recuperado se concentró al vacío, dando un aceite de color oscuro. Se añadieron heptano (2 l) y

acetato de etilo (350 ml) y el contenido se centrifugó en un evaporador rotatorio a temperatura ambiente durante 2 h. Al baño se le añadió hielo y la suspensión resultante se centrifugó a 5 °C durante 2 h más. Los sólidos se filtraron, se aclararon con 90/10 de heptano/acetato de etilo (2 x 500 ml) y se secaron al vacío a 35 °C. El compuesto del título se obtuvo en forma de un sólido de color castaño claro con un rendimiento del 91,6%.

5 Etapa 2: (±)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico

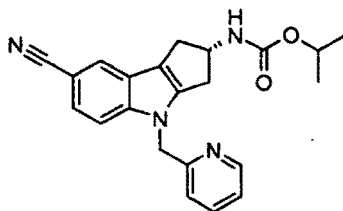
Un matraz de 20 l con una descarga en el fondo se equipó con agitación en la parte superior, un termopar y una entrada de nitrógeno. El matraz se cargó con éster terc-butílico del ácido (±)-(7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (500 g, 1,68 moles) y diclorometano (5 l). La agitación comenzó y se añadió sulfato ácido de tetra n-butilamino (58,9 g, 0,168 mol) seguido de bromhidrato de 2-(bromometil)piridina (510,4 g, 2,02 moles). Se añadió agua desionizada (2 l) seguido de una solución al 50% de NaOH (445,3 ml, 8,41 moles). La mezcla se agitó resultante vigorosamente durante una noche (aproximadamente 21 h). La agitación se detuvo, se dejó que las fases se separaran y la fase acuosa (superior) se desechó. Los productos orgánicos se lavaron con agua desionizada (3 x 4 l), se secaron sobre sulfato sódico y se concentraron al vacío a aproximadamente 500 ml. El material en bruto se purificó sobre un lecho de gel de sílice (7 kg de Keiselgel 60) usando 1:1 de acetato de etilo/heptano como eluyente. El eluyente se concentró al vacío, proporcionando 560 gramos del compuesto del título en forma de un sólido de color blanquecino (81,4%).

20 Etapa 3: (R)- y (S)-Éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico

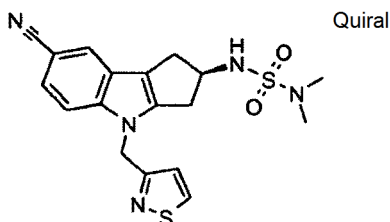
Se usó el siguiente procedimiento por HPLC quiral analítica para analizar los enantiómeros: columna 4,6 x 150 mm Chiralpak AD-H (Chiral Technologies), 20:80:0,2 de acetonitrilo/etanol de calidad desnaturalizada de 3 A/fase móvil de dimetiletilamina, 0,6 ml/min caudal, detección UV @ 255 nm. El enantiómero 1 se eluye a 4,0 min y el enantiómero 2 se eluye a 5,2 min. Una impureza al 8% (255 nm) se eluye a 3,6 min. Se purificó éster terc-butílico del ácido (±)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (528 g) por HPLC preparativa quiral usando las siguientes condiciones: columna 8 x 33 cm Chiralpak AD, la misma fase móvil que analítica, 375 ml/min caudal, detección UV a 270 nm. Se disolvieron 108 g de la muestra en la fase móvil a una concentración final de 75 mg/ml finales. Se cargaron 4,0 g/inyección con la fracción del enantiómero 1 eluyendo entre 3,5-5,5 min y el enantiómero 2 eluyendo entre 6-10 min. El tiempo de realización final se ajustó a 7,5 min/inyección con apilamiento parcial del perfil del enantiómero 2 eluyendo justo después de cada inyección para reducir el consumo de disolvente. Los 420 g restantes se purificaron sobre un lecho de sílice usando gel de sílice Merck 9385 60 Ångstrom malla 230-400, eluyendo con un sistema de disolvente de 1:2:7 de diclorometano/heptano/metil t-butil éter. Se usó un lecho de sílice de 3,5 kg con filtración al vacío a 140 g de muestra/lecho. El racemato comenzó a emerger después de 5 volúmenes de columna. Se usó metil t-butil éter al 100% seguido de acetona al 100% para echar fuera del lecho el racemato restante. Se obtuvo un total de 358,5 g de racemato puro al 98+% de esta manera. Este material se resolvió como anteriormente por HPLC preparativa quiral. Se obtuvieron 208,8 g (99,9% de e.e.) del enantiómero 1 (isómero R) y 197 g (99,6% de e.e.) del enantiómero 2 (isómero S).

35 Etapa 4: (S)-Clorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo

Un matraz de 3 l de fondo redondo de 3 bocas se equipó con un manto de calentamiento, un agitador de aire, una sonda de temperatura, una entrada de nitrógeno y un embudo de adición. El matraz se cargó con (S)-éster terc-butílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (85,0 g, 0,22 moles) y EtOH (850 ml). Se añadió en una porción HCl concentrado (180 ml, 2,20 moles). La solución resultante se calentó a 45-50 °C y se agitó durante 90 min, después de lo cual se analizó por HPLC para indicar el consumo completo del material de partida. La mezcla se transfirió a un matraz Buchi, se diluyó con agua desionizada (595 ml) y se concentró al vacío para retirar el EtOH. Se añadió en dos porciones EtOAc (2 x 170 ml) y se separó se nuevo para retirar tanto el EtOAc como el EtOH residual. El concentrado acuoso se transfirió a un matraz de reacción de 5 l y se enfrió a 10-15 °C. Mientras se mantenía la temperatura de la reacción a <30 °C, el pH de la solución se ajustó a 11-12 mediante la adición gota a gota de NaOH 5 M (950 ml). La mezcla resultante se extrajo con CH₂Cl₂ (1300 ml, 800 ml). Los extractos de CH₂Cl₂ combinados se lavaron con agua desionizada (500 ml), se secaron sobre Na₂SO₄ y se concentraron al vacío, proporcionando el compuesto del título en forma de un sólido de color verde claro (65,0 g, 103%).

Etapa 5: (S)-Éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico

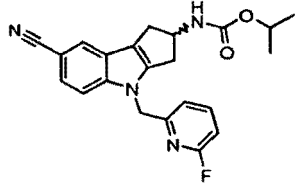
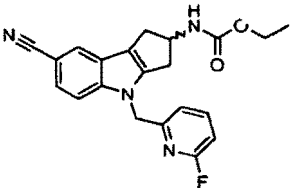
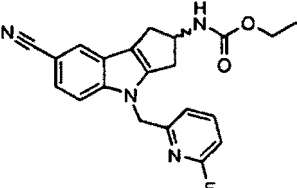
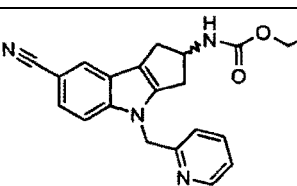
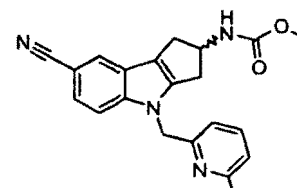
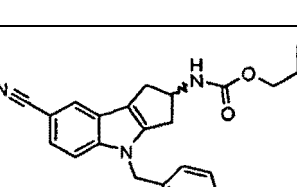
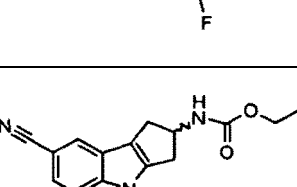
5 Un matraz de reacción de 2 l se equipó con un baño de refrigeración, un agitador de aire, una sonda de temperatura y un embudo de adición. El matraz se cargó con (S)-clorhidrato de 2-amino-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (62,8 g, 0,218 moles), DMF (188 ml) y trietilamina (33,4 ml, 0,240 mol). La solución resultante se enfrió a 0 °C usando un baño de hielo/acetona. Mientras se mantuvo la temperatura a <10 °C, se añadió gota a gota cloroformiato de isopropilo (218 ml, 0,218 mol, 1 M en tolueno) mediante un embudo de adición. Cuando la adición se completó, el baño de refrigeración se retiró y se dejó que la mezcla se calentara a temperatura ambiente. Después de 1 hora, se analizó por HPLC para indicar que la reacción se completó, y la mezcla se vertió en una solución de agua desionizada (1256 ml) y EtOAc (1884 ml). Las fases se separaron, la fase orgánica se filtró, se lavó de nuevo con una solución 1:1 de agua:salmuera, después se secó sobre Na₂SO₄. Se concentró al vacío a 55 °C, dando aproximadamente 15 volúmenes, y se dejó que el producto resultante se enfriara a temperatura ambiente, proporcionando un precipitado de color blanco. Se añadió heptano (628 ml) y se agitó durante 20 min. La mezcla se concentró de nuevo, dando aproximadamente 15 volúmenes. Los sólidos se filtraron, se lavaron con heptano y se secaron, dando el compuesto del título en forma de un sólido mullido de color blanco (68,9 g, 84,5%). RMN ¹H (500 MHz, DMSO-d₆), δ 8,49 (dd, 1H), 7,86 (d, 1H, J = 1,5), 7,71-7,75 (m, 1H), 7,60 (d, 1H, J = 9,0), 7,57 (d, 1H, J = 9,0), 7,36 (dd, 1H), 7,28-7,26 (m, 1H), 7,14 (d, 1H, J = 7,5), 5,44 (s, 2 H), 4,79-4,72 (m, 1H), 4,71-4,66 (m, 1H), 3,22-3,20 (m, 1H), 3,16-3,12 (m, 1 H), 2,73-2,66 (m, 2 H), 1,16 (dd, 6H).

Ejemplo 57**(R)-N'-[7-Ciano-4-(isotiazol-3-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida**

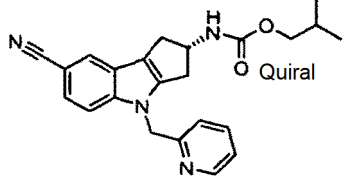
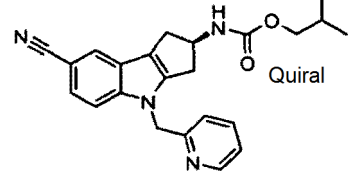
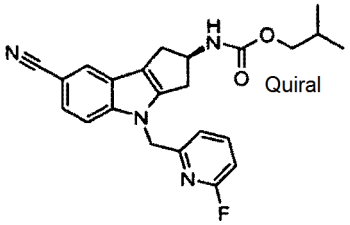
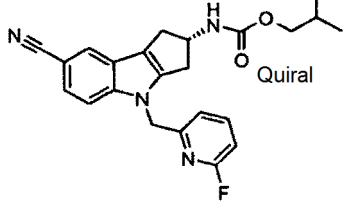
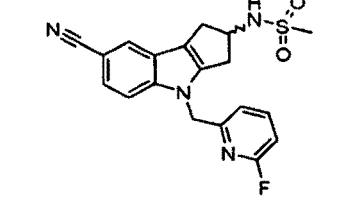
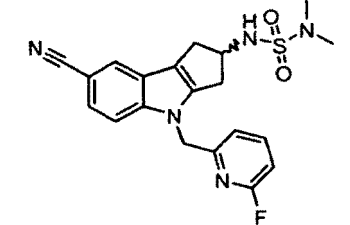
25 Se mezclaron sal clorhidrato de (R)-2-amino-4-isotiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indolo-7-carbonitrilo (1,0 g, 2,72 mmol), trietilamina (0,76 ml, 5,44 mmol) y 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano (0,52 g, 4,63 mmol) en CHCl₃ (80 ml) y se calentaron en un baño de aceite hasta que la temperatura interna alcanzó 54 °C. A la mezcla de reacción se le añadió gota a gota una solución de cloruro de dimetilsulfamoilo (0,35 ml, 3,26 mmol) en CHCl₃ (10 ml) mediante un embudo de adición en una atmósfera de nitrógeno durante 30 min. La mezcla se agitó resultante durante una hora más a 54 °C y después se enfrió a temperatura ambiente. Se diluyó con CH₂Cl₂ (150 ml), la fase orgánica se secó con NaHCO₃ saturado, se secó (Na₂SO₄), se filtró y se concentró al vacío. Se purificó usando cromatografía sobre gel de sílice con EtOAc/hexano (8/2), produciendo 0,82 g (75%) del compuesto del título. RMN ¹H (400 MHz; DMSO-d₆) δ 9,03 (s, 1H), 7,88 (s, 1H), 7,74 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,64 (d, J = 5,1 Hz, 1H), 7,38 (d, J = 5,0 Hz, 1H), 7,17 (s, 1H), 5,52 (s, 2H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,31-3,18 (m, 2H), 2,62 (s, 6H).

35 Usando la 4-(heteroarilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-ilamina racémica o quiral apropiada, se prepararon los Ejemplos 58-89 y los Intermedios 60-61 de la Tabla 5, usando el cloroformiato o el cloruro de ácido apropiados (básicamente de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 56) o el sulfonilo o el cloruro de sulfamoilo apropiados (básicamente de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 57).

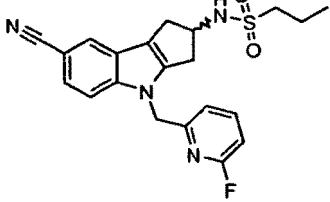
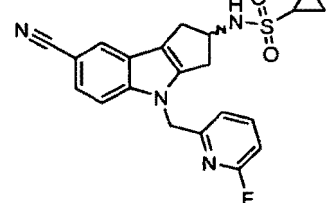
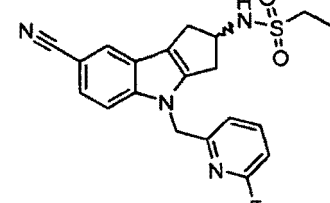
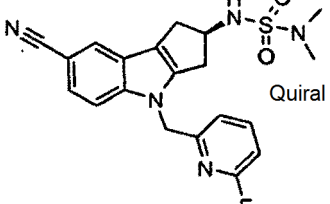
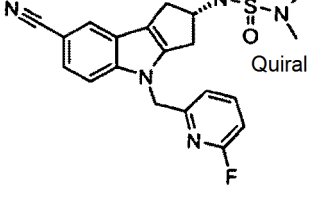
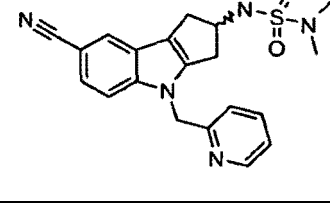
Tabla 5

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
58	(±)-Éster isopropílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		393 (M+1)
59	(±)-Éster etílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		379 (M+1)
60	(±)-Éster propílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		393 (M+1)
61	(±)-Éster etílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico		361 (M+1)
62	(±)-Éster metílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		365 (M+1)
63	(±)-Éster isobutílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		407 (M+1)
64	(±)-Éster isobutílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico		389 (M+1)

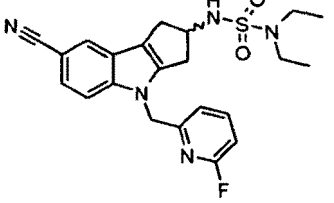
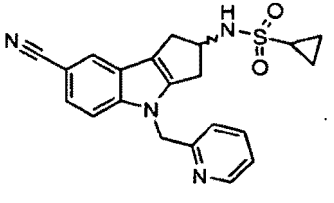
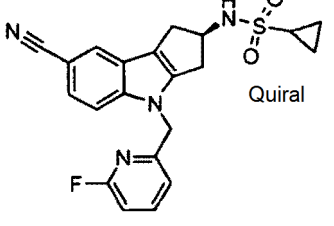
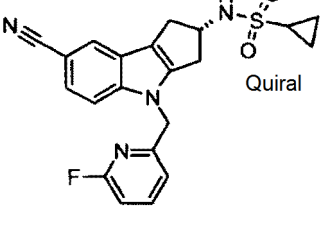
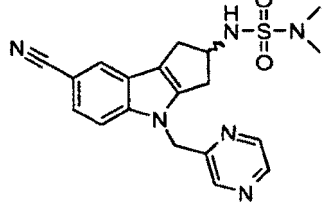
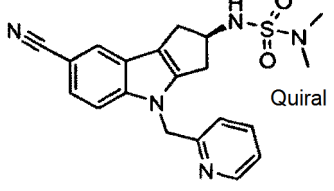
(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
65*	(S)-Éster isobutílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico		389 (M+1)
66*	(R)-Éster isobutílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico		389 (M+1)
67*	(R)-Éster isobutílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		407 (M+1)
68*	(S)-Ácido isobutílico del ácido [7-ciano-4-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico		407 (M+1)
69	(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il]-metanosulfonamida		385 (M+1)
70	(±)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoropiridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)

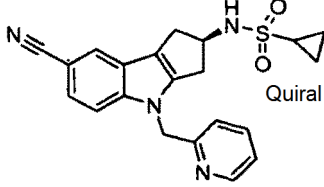
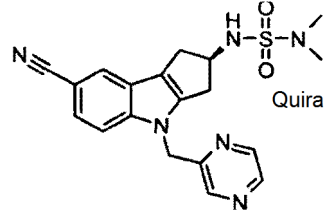
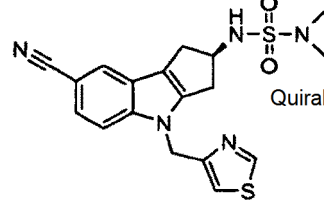
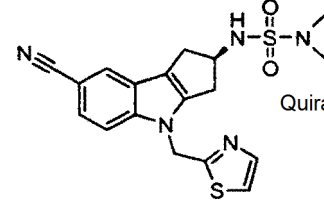
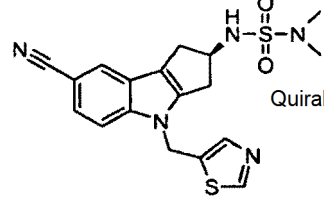
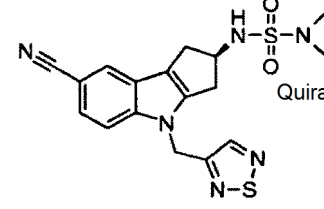
(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
71	(±)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il]-amida del ácido propano-1-sulfónico		413 (M+1)
72	(±)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico		411 (M+1) 409 (M-1)
73	(±)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido etanosulfónico		399 (M+1) 397 (M-1)
74	(R)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)
75	(S)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		414 (M+1) 412 (M-1)
76	(±)-N'-[7-Ciano-4-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		396 (M+1) 394 (M-1)

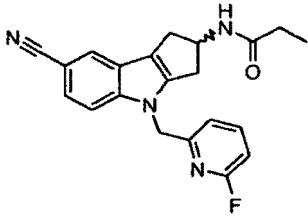
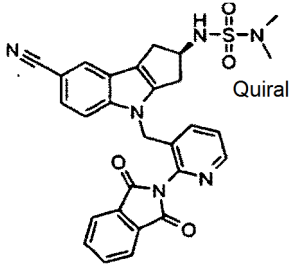
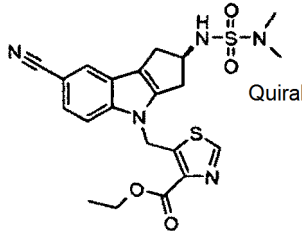
(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
77	(±)-N'-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dietilsulfamida		442 (M+1) 440 (M-1)
78	(±)-(7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida del ácido ciclopropanosulfónico		393 (M+1) 391 (M-1)
79*	(R)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	 <p>Quiral</p>	411 (M+1) 409 (M-1)
80*	(S)-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-amida del ácido ciclopropanosulfónico	 <p>Quiral</p>	411 (M+1) 409 (M-1)
81	(±)-N'-[7-Ciano-4-(pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida		397 (M+1)
82*	(R)-N'-[7-Ciano-4-(piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	396 (M+1)

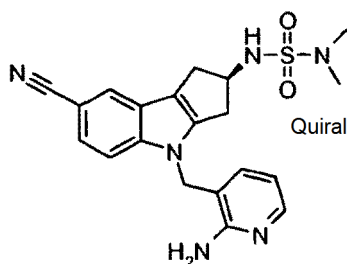
(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
83*	(R)-(7-Ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-amida del ácido ciclopropanosulfónico	 <p>Quiral</p>	393 (M+1)
84*	(R)-N'-(7-Ciano-4-(pirazin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	397 (M+1)
85	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-4-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	402 (M+1)
86	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	402 (M+1)
87	(R)-N'-(7-Ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	402 (M+1)
88	(R)-N'-(7-Ciano-4-[1,2,5]tiadiazol-3-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-N,N-dimetilsulfamida	 <p>Quiral</p>	403 (M+1)

(continuación)

Ejemplo	Nombre Químico	Estructura	EM (m/z)
89	(±)-N-[7-Ciano-4-(6-fluoro-piridin-2-ilmetil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[d]indol-2-il]-propionamida		363 (M+1)
Intermedio 60	(R)-N'-{7-Ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-N,N-dimetilsulfamida		541 (M+1)
Intermedio 61	(R)-Éster etílico del ácido 5-{2-[(dimetilamino)-sulfonyl]-amino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil}-tiazol-4-carboxílico		474 (M+1)

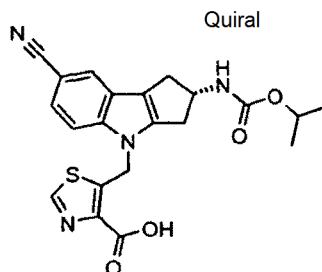
El ejemplo mostrado por separación quiral del producto racémico se obtuvo básicamente de acuerdo con el procedimiento que se ha descrito para el Ejemplo 56a, 56b.

Ejemplo 90**(R)-N'-[4-(2-Amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida**

- 5 El compuesto del título se preparó básicamente usando el procedimiento que se ha descrito en el Ejemplo 54, usando (R)-N'-{7-ciano-4-[2-(1,3-dioxo-1,3-dihidro-isoindol-2-il)-piridin-3-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-N,N-dimetil-sulfamida, obteniendo 0,13 g (61%) de producto. EM (m/z): 411,0 (M+1).

Intermedio 62

Ácido carboxílico 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-



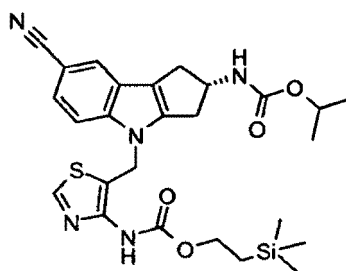
- 5 Una mezcla de éster etílico del ácido 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (3,745 g, 8,28 mmol) en EtOH (100 ml) y THF (40 ml) se trató con LiOH 5 M (8,3 ml, 41,4 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Se añadió HCl 5 N (9 ml) llevando el pH a 2. La mezcla de reacción se concentró por evaporación rotatoria, se extrajo EtOAc (3 x 330 ml), los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando 3,86 g (>100%) de ácido 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico en forma de un sólido de color amarillo pálido. CL-EM/EM m/z 425 (M+1), 423 (M-H), T_R = 2,3 min.

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito para el Intermedio 62.

Intermedio 63	Ácido (R)-5-{2-[(dimetilamino)-sulfonil]-amino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil}-tiazol-4-carboxílico	EM m/z 446 (M+1)
----------------------	--	------------------

Intermedio 64

- 15 **Éster isopropílico del ácido {(S)-7-ciano-4-[4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-tiazol-5-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il}-carbámico**

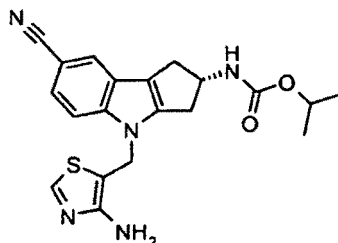


- 20 Se añadió lentamente difenilfosforilazida (5,45 g, 4,27 ml, 19,8 mmol) a una mezcla a reflujo de ácido 5-((S)-7-ciano-2-isopropoxicarbonilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-tiazol-4-carboxílico (3,82 g, 9,00 mmol), Et₃N (2,00 g, 2,76 ml, 19,8 mmol) y 2-(trimetilsilil)-etanol (10 ml, 8,25 g, 69,8 mmol) en tolueno (270 ml). Continuó a reflujo durante 3 h y después se enfrió a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se concentró, dando 14,85 g del producto en bruto. Se purificó sobre gel de sílice (115 g) usando EtOAc al 20-60%/hexanos, dando 4,06 g (84%) del producto en forma de un sólido de color amarillo. CL-EM/EM m/z 562 (M+Na), 538 (M-H), T_R = 3,1 min.

El siguiente compuesto se preparó básicamente como se ha descrito para el Intermedio 64.

Intermedio 65	2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (R)-{5-[2-(dimetilamino)sulfonil]-amino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil]-tiazol-4-il}-carbámico	EM m/z 559 (M-1)
----------------------	--	------------------

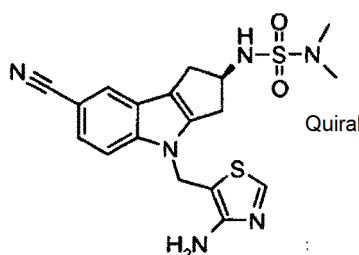
25

Ejemplo 91**Éster isopropílico del ácido [(S)-4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico**

- 5 Una mezcla de éster isopropílico del ácido {(S)-7-ciano-4-[4-(2-trimetilsilanil-etoxicarbonilamino)-tiazol-5-ilmetil]-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (3,98 g, 7,37 mmol) en THF (40 ml) se trató con fluoruro de tetrabutilamonio (1,0 M en THF, 14,74 ml, 14,74 mmol) y se calentó a 50 °C. Se enfrió a temperatura ambiente después de 40 min, se diluyó con agua (40 ml) y el THF se evaporó al vacío. Un sólido se retiró por filtración de la suspensión acuosa resultante y se secó al vacío a 40 °C, dando 2,43 g de producto en forma de un sólido de color castaño.
- 10 El producto se disolvió en 250 ml de EtOAc en ebullición y después se concentró hasta un volumen de aproximadamente 100 ml. Se añadieron 50 ml de hexanos, después la mezcla se enfrió a -26 °C en un congelador durante una noche. El sólido se recogió y se secó al vacío a 40 °C, dando 1,74 g (60%) del producto en forma de un sólido de color pardo. CL-EM/EM 396 (M+1), $T_R = 2,2$ min.

Ejemplo 92

- 15 **(R)-N'-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida**



- 20 El compuesto del título se preparó básicamente como se ha descrito para el Ejemplo 91, usando 2-trimetilsilanil-etil éster del ácido (R)-{5-[2-(dimetilamino)sulfonil-amino-7-ciano-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil]-tiazol-4-il}-carbámico y calentando la reacción a 60 °C durante 3 horas. Después de enfriar a temperatura ambiente, la reacción se diluyó con acetato de etilo (200 ml) y se lavó con agua y salmuera. La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico, se filtró y se concentró. Se purificó por cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc al 100% a MeOH al 5%/EtOAc), obteniendo 0,94 g (60%). CLEM 417,0 (M+1).

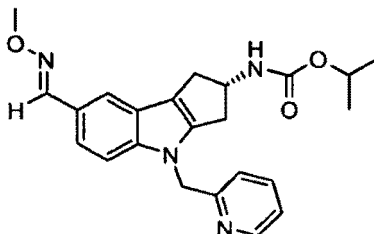
Intermedio 66

- 25 **Éster isopropílico del ácido (S)-(7-formil-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico**

- 30 Se disolvió (S)-éster isopropílico del ácido (7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (200 mg, 0,53 mmol) en ácido fórmico al 88% (10 ml) y agua (1 ml). Se añadió catalizador de aluminio-níquel (50/50% en peso) y se calentó a 90 °C durante 24 h. Se añadió agua (1 ml) y se calentó durante 24 h más. Después de enfriar a temperatura ambiente, se añadió metanol y el catalizador se retiró por filtración a través de Celite®. Se diluyó con acetato de etilo y se basificó a pH = 10 usando carbonato potásico al 10%. Las fases se separaron y la fase orgánica se lavó con carbonato potásico al 10%. La porción orgánica se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró, obteniendo el compuesto del título en forma de un aceite de color naranja (181 mg, 91%). El producto se usó en bruto sin manipulación adicional. EM (m/z): 378,2 (M+1).

Ejemplo 93

(S)-Éster isopropílico del ácido [7-(metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico



- 5 Se disolvió (S)-éster isopropílico del ácido (7-formil-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico (181 mg, 0,48 mmol) en metanol (10 ml) y hidróxido sódico 1,0 N (2,4 ml, 2,4 mmol). Se añadió clorhidrato de metoxiamina (120 mg, 1,44 mmol) y se agitó a temperatura ambiente durante una noche. Se diluyó con acetato de etilo, se lavó con carbonato potásico al 10%, se secó sobre sulfato sódico anhidro, se filtró y se concentró. El producto en bruto se purificó sobre una columna de 12 g de gel de sílice eluyendo con acetato de etilo al 30%/diclorometano, obteniendo el compuesto del título (53 mg, 27%). CLEM 407,1 (M+1).

Las oximas, Ejemplos 94-101, en la Tabla 6, se prepararon básicamente de acuerdo con los procedimientos que se han descrito para el Intermedio 66 y el Ejemplo 93, partiendo con el nitrilo apropiado.

Tabla 6

Ejemplo	Nombre Químico	EM m/z
94	(S)-Éster etílico del ácido [7-(metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico	393 (M+1)
95	(S)-Éster isopropílico del ácido [4-isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-carbámico	413(M+1)
96	(S)-Éster etílico del ácido [4-isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-carbámico	399 (M+1)
97	(R)-N'-[4-Isotiazol-3-ilmetil-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	434 (M+1)
98	(R)-N'-[7-(Metoxiimino-metil)-4-tiazol-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	434 (M+1)
99	(R)-N'-[4-(6-Fluoro-piridin-2-ilmetil)-7-(metoxiimino-metil)-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	446 (M+1)
100	(R)-N'-[7-(Metoxiimino-metil)-4-pirazin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	429 (M+1)
101	(R)-N'-[7-(Metoxiimino-metil)-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b] indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida	428 (M+1) 426 (M-1)

Ejemplo 102

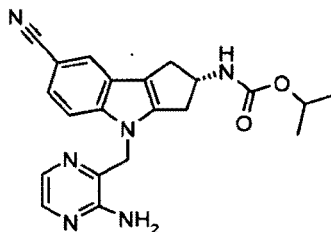
(±)-Éster isopropílico del ácido [4-(3-amino-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico

- En un vial con tapón de rosca se disolvió (±)-éster isopropílico del ácido [4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico (30 ml, 0,073 mmol) en 1-metil-2-pirrolidiona (NMP) (0,5 ml) y se enfrió a -78 °C. Se condensó NH₃ en la mezcla de reacción (1 ml), el recipiente de reacción se cerró herméticamente y se calentó a temperatura ambiente durante 24 h. La reacción se calentó hasta 50 °C durante 18 h y después a 80 °C durante 72 h. La reacción se enfrió en un baño de hielo seco. El recipiente de reacción se abrió cuidadosamente y

se dejó que el NH₃ líquido se evaporara. El residuo se disolvió en EtOAc (50 ml) y los productos orgánicos se lavaron con agua (3 x 20 ml). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando 27 mg del producto en bruto en forma de una película incolora. Se purificó sobre 4 g de gel de sílice [EtOAc al 50-100%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos)], dando 8 mg (28%) del compuesto del título en forma de una película incolora. CLEM 100% @ 4,23 min *m/z* 391 (M + H), 389 (M-H).

Ejemplo 103

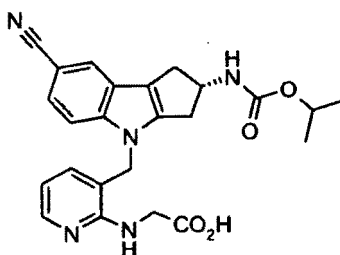
(S)-Éster isopropílico del ácido [4-(3-amino-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico



Se disolvió (S)-éster isopropílico del ácido [4-(3-cloro-pirazin-2-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico (8,89 g, 21,7 mmol) en NMP (36 ml) y la mezcla se distribuyó de forma uniforme entre tres viales de reactor para microondas de 10-20 ml. Cada recipiente de reacción se enfrió a 0 °C y se enfrió con NH₃ anhidro durante 15 min. Cada recipiente se cerró herméticamente y se calentó a 200 °C durante 1 h en un reactor para microondas. Las mezclas de reacción se combinaron en agua (500 ml) y se sonicaron durante 20 min. Un sólido de color castaño se retiró por filtración y después el sólido se disolvió en EtOAc (500 ml). Los productos orgánicos se secaron (MgSO₄), se filtraron y se concentraron, dando un volumen de 10 ml. Los productos orgánicos se diluyeron con MeOH (20 ml) y CH₂Cl₂ (10 ml) y se absorbieron sobre gel de sílice al vacío. Se purificaron sobre gel de sílice (340 g) usando (NH₃ 2 M/MeOH) al 1-10%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos), proporcionando 1,50 g (18%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo. EM (*m/z*) 391 (M + 1), 389 (M-1). Las fracciones que contenían el producto impuro se combinaron, se concentraron (1,2 g) y se purificaron de nuevo sobre gel de sílice (80 g) usando (NH₃ 2 M/MeOH) al 3-8%/(1:1 de CH₂Cl₂/hexanos), proporcionando una segunda extracción (503 mg, 6%) del compuesto del título en forma de un sólido de color amarillo.

Ejemplo 104

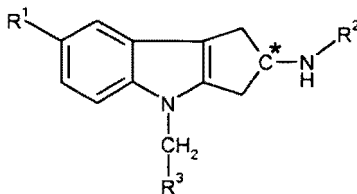
Ácido [3-((S)-7-ciano-2-isopropoxycarbonilamino-2,3-dihidro-1H-ciclopenta[b]indol-4-ilmetil)-piridin-2-ilamino]-acético



Se disolvió éster isopropílico del ácido [(S)-4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico (253 mg, 0,650 mmol) en EtOH (25 ml). Se añadieron tamices moleculares de 3 A y ácido glioxílico monohidrato (239 mg, 2,60 mmol), después se agitó a 40-110 °C durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno (413,69 kPa (60 psi), 4,08 bar). La reacción se filtró a través de una capa de tierra de diatomeas y el catalizador/tamices se lavaron con THF (50 ml). El filtrado se combinó y se concentró al vacío, dando un aceite de color amarillo. Se trituroó con agua (30 ml) y la suspensión acuosa resultante se sonicó durante 5 min. Un sólido de color castaño se retiró por filtración y se secó al vacío. El sólido se trituroó con Et₂O (5 ml) y la suspensión se sonicó durante 30 min. Se filtró, obteniendo 190 mg (65%) del producto en forma de un sólido de color castaño. CLEM 100% @ 3,99 min *m/z* 448 (M + H), 446 (M-H).

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto de Fórmula (I):



Fórmula (I)

en la que,

- 5 el centro de carbono "C*" puede estar en la configuración *R*, *S* o *R/S*;
 R^1 representa ciano, $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$, $-\text{OCHF}_2$ o $-\text{OCF}_3$;
 R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ o $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;
 R^{2a} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo o $-\text{NR}^a\text{R}^b$;
 R^{2b} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo o $-\text{NR}^a\text{R}^b$;
- 10 cada uno de R^a y R^b representa independientemente en cada aparición H o alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$); y
 R^3 representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, etilo, bromo, cloro, flúor, $-\text{CHF}_2$, $-\text{CF}_3$, hidroxilo, amino y $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$;
- 15 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
2. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R^1 representa ciano o $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$.
3. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2 en el que R^{2a} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), alcoxi ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$ y R^{2b} representa alquilo ($\text{C}_1\text{-C}_4$), ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.
4. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo o $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$.
5. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 3, en el que R^2 representa SO_2R^{2b} y R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$.
6. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y el centro de carbono "C*" está en la configuración *S*.
- 25 7. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-3 ó 5, en el que R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$ y el centro de carbono "C*" está en la configuración *R*.
8. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que R^3 representa un grupo heteroarilo seleccionado entre el grupo que consiste en piridinilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, tiazolilo, isotiazolilo y tiadiazolilo, cada uno de los cuales está opcionalmente sustituido con 1 ó 2 sustituyentes seleccionados independientemente entre el grupo que consiste en metilo, bromo, cloro, flúor, CHF_2 , hidroxilo, amino y $-\text{NHCH}_2\text{CO}_2\text{H}$.
- 30 9. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 8, en el que R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo o 3-metil-pirazin-2-ilo.
- 35 10. El compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 1, en el que, el centro de carbono "C*" está en la configuración *S* cuando R^2 representa $-\text{COR}^{2a}$ y en la configuración *R* cuando R^2 representa $-\text{SO}_2\text{R}^{2b}$;
 R^1 representa ciano o $-\text{CH}=\text{NOCH}_3$;
 R^{2a} representa etilo, isopropilo, metoxi, etoxi, propoxi, isopropoxi, isobutoxi, terc-butoxi, ciclopropilo, o $\text{N}(\text{CH}_3)_2$; y R^{2b} representa metilo, etilo, propilo, ciclopropilo, $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ o $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_5)_2$; y
 R^3 representa 6-fluoro-piridin-2-ilo, piridin-2-ilo, 3-hidroxi-piridin-2-ilo, 6-difluorometil-piridin-2-ilo, 2-amino-piridin-3-ilo, 2-carboximetilamino-piridin-3-ilo, pirimidin-4-ilo, pirimidin-2-ilo, 2-cloro-pirimidin-4-ilo, tiazol-4-ilo, 2-metil-tiazol-4-ilo, 2-cloro-tiazol-4-ilo, tiazol-2-ilo, tiazol-5-ilo, 4-amino-tiazol-5-ilo, pirazin-2-ilo, 5-metil-pirazin-2-ilo, 3-cloro-pirazin-2-ilo, 6-metil-pirazin-2-ilo, 3-amino-pirazin-2-ilo, 3-metil-pirazin-2-ilo, piridazin-3-ilo, 5-bromo-isotiazol-3-ilo, isotiazol-3-ilo, 4,5-dicloro-isotiazol-3-ilo o [1,2,5]tiadiazol-3-ilo.
- 45 11. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 seleccionado entre el grupo que consiste en éster isopropílico

- del ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico; éster isopropílico del ácido (S)-(7-ciano-4-tiazol-5-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)-carbámico; éster isopropílico del ácido (S)-[4-(2-amino-piridin-3-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico; (R)-N'-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-N,N-dimetilsulfamida; y éster isopropílico del ácido (S)-[4-(4-amino-tiazol-5-ilmetil)-7-ciano-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il]-carbámico, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.
- 5
12. Un compuesto o sal de acuerdo con la reivindicación 11 que es éster isopropílico del ácido (S)-(7-ciano-4-piridin-2-ilmetil-1,2,3,4-tetrahidro-ciclopenta[b]indol-2-il)carbámico.
13. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para su uso en terapia.
- 10
14. Un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 para su uso en el tratamiento de hipogonadismo, masa o densidad ósea reducida, osteoporosis, osteopenia, masa o fuerza muscular reducida, sarcopenia, deterioro funcional relacionado con la edad, pubertad tardía en jóvenes, anemia, disfunción sexual masculina o femenina, disfunción eréctil, libido reducida, depresión o apatía.
- 15
15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto o sal de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 - 12 en combinación con uno o más vehículos, diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables.
16. Una composición farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15 que adicionalmente comprende un agente terapéutico.