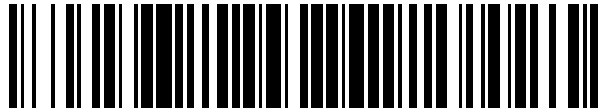


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 395 538**

51 Int. Cl.:

C07D 401/12 (2006.01)

C07D 401/14 (2006.01)

A61P 7/02 (2006.01)

A61K 31/435 (2006.01)

C07D 471/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **14.05.2007 E 07729083 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la solicitud europea: **29.04.2009 EP 2051975**

54 Título: **Prolinamidas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos**

30 Prioridad:

16.05.2006 EP 06113977

16.02.2007 EP 07102566

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

13.02.2013

73 Titular/es:

**BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL
GMBH (100.0%)**

BINGER STRASSE 173

55216 INGELHEIM AM RHEIN, DE

72 Inventor/es:

GERLACH, KAI;

PRIEPKE, HENNING;

PFAU, ROLAND;

WIENEN, WOLFGANG;

SCHULER-METZ, ANNETTE;

DAHMAN, GEORG y

NAR, HERBERT

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 395 538 T3

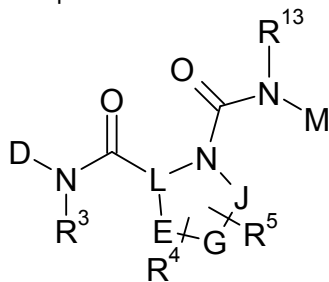
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar 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

Prolinamidas sustituidas, su preparación y su uso como medicamentos

- 5 El documento WO 2004/087646 describe compuestos de carbonilo con propiedades inhibitoras del factor Xa. El documento WO 2004/110433 describe derivados de 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[(fenil)-amida] del ácido pirrolidin-1,2-dicarboxílico en calidad de inhibidores de los factores de coagulación Xa y VIIa para el tratamiento de trombosis. El documento WO 2004/087695 describe procedimientos para la preparación de derivados de 1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-[(fenil)-amida] del ácido 1-(fenilcarbamoil)-pirrolidin-2-carboxílico como productos intermedios. El documento WO
10 2005/058817 describe prolinarilacetamidas en calidad de inhibidores del factor de coagulación Xa.

Son objeto de la presente invención nuevas prolinamidas sustituidas de la fórmula general (I)



(I)

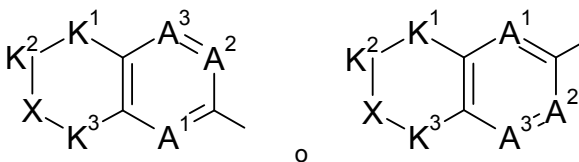
- 15 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos, que presentan valiosas propiedades.

- 20 Los compuestos de la fórmula general (I) anterior, así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales, en particular sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos o bases inorgánicos u orgánicos y sus estereoisómeros presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico y un efecto inhibidor del factor Xa.

Objeto de la presente invención son nuevos compuestos de la fórmula general (I) anterior, su preparación, los medicamentos que contienen los compuestos farmacológicamente activos, su preparación y uso.

- 25 Una 1ª forma de realización de la presente invención abarca aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que

D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula



donde significan

K¹

un enlace, o un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o -C(O)-, y en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

35 en cada caso, de modo independiente entre sí, significan un átomo de flúor, un grupo hidroxil, alquil C₁₋₅-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquénil C₃₋₅-imino, alquil C₁₋₅-carbonilamino,

un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor, un grupo hidroxil-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅, amino-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquénil C₄₋₇-imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅ o un grupo cicloalquénil C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,

40 en donde no al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, excepto que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o

45 R^{7a} significa un grupo fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o nitro o heteroarilo monocíclico, o

50 dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o un anillo ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, pentametilensulfuro, hexametenimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona o

- [1,3]oxazinan-2-ona,
 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃,
 y/o
 sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden
 estar sustituidos con 1-2 átomos de flúor, y/o
 en el que un grupo -CH₂, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo -
 CO, y/o
 sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil
 C₁₋₃-carbonilo, y/o
 en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,
 K² y K³,
 en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂, -CHR^{8a}, -CR^{8b}R^{8c} o un
 grupo -C(O), en donde
 R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},
 en cada caso, de modo independiente entre sí, significa un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar
 sustituido con 1-3 átomos de flúor, un grupo hidroxialquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅, amino-
 alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-
 imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅,
 alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅ o un grupo
 cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,
 o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo
 saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina,
 tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de
 pentametileno, hexametenimino, hexahidropiridazina, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-
 2-ona,
 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃,
 y/o
 sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden
 estar sustituidos con 1-2 átomos de flúor, y/o
 en el que un grupo -CH₂, junto a un átomo de nitrógeno, puede estar reemplazado por un
 grupo -CO, y/o
 sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil
 C₁₋₃-carbonilo, y/o
 en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un grupo sulfóxido o sulfona,
 con la condición de que un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado
 por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y
 pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y
 R^{8c}, y
 X significa un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo CF₂, sulfeno, sulfona
 NR¹, en el que
 R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxialquilo, alquil C₁₋₃-oxi, amino, alquil C₁₋₃-amino,
 di-(alquil C₁₋₃)-amino, un grupo alquil C₁₋₅, alquilenil C₂₋₅-CH₂-, alquilenil C₂₋₅-CH₂-, cicloalquilo
 C₃₋₆, cicloalquilenilo C₄₋₆, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo,
 trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo,
 aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-
 oxicarbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,
 en donde los grupos metileno y metilo que se hallan en los grupos mencionados
 con anterioridad pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₃,
 carboxi, alcoxi C₁₋₅-carbonilo,
 o con un grupo hidroxialquilo, alquil C₁₋₅-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, dialquil C₁₋₅-amino o
 cicloalquilen C₄₋₇-imino,
 siempre que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos a un
 heteroátomo del grupo O, N o S, y/o uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar
 reemplazados por átomos de flúor, siempre que los grupos metileno o metilo no
 estén directamente unidos a un heteroátomo del grupo O, N o S,
 y en el que
 A¹ significa N o CR¹⁰,
 A² significa N o CR¹¹,
 A³ significa N o CR¹²,
 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,
 significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C₁₋₅, CF₃, alquilenilo
 C₂₋₅, alquilenilo C₂₋₅, ciano, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, hidroxialquilo, alquil C₁₋₃-oxi, CF₃O, CHF₂O,
 CH₂FO, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino y
 significa un grupo -C-C-C-C o -C-C=C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, y

-L-E-G-J-

- R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y
R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ lineal o ramificado, en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de flúor, y/o en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alqueno C₂₋₆ o alquino C₂₋₆ lineal o ramificado pueden estar sustituidos eventualmente, de modo independiente entre sí, con uno a dos sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquilo C₃₋₅, un grupo nitrilo, hidroxilo o alquil C₁₋₅-oxi, en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquil C₁₋₅-oxi pueden estar reemplazados eventualmente total o parcialmente por átomos de flúor, un grupo aliloxi, propargiloxi, benciloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-oxicarboniloxi, carboxi-alquil C₁₋₅-oxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquil C₁₋₅-oxi, mercapto, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfino, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquilen C₄₋₇-iminosulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, en donde los carbociclos y heterociclos antes mencionados en el anillo pueden estar sustituidos en cada caso con 1-4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo o con 1-2 grupos oxo, y/o en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono sp²-hibridados del grupo alqueno C₂₋₆ lineal o ramificado pueden estar eventualmente total o parcialmente reemplazados por átomos de flúor, o un grupo nitrilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo o un grupo cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, en donde eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con alquilo C₀₋₃, o un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bicíclico, fenil-alquilo C₁₋₅ o heteroaril-alquilo C₁₋₅ mono- o bicíclico, que puede estar sustituido en la parte del fenilo o heteroarilo eventualmente una a tres veces con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo compuesto por átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, y grupo alquilo C₁₋₅, trifluorometilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquil C₁₋₅-oxicarbonilo,
- y cuando -L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C-, R⁴ también puede representar E o G también un átomo de flúor o un grupo hidroxilo, metoxi, alqueno C₃₋₅-oxi, alquino C₃₋₅-oxi, alquil C₂₋₅-oxi, cicloalquil C₃₋₆-oxi, alquil C₁₋₅-aminocarboniloxi, di(alquil C₁₋₅)aminocarboniloxi o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarboniloxi, fenil- alquil C₀₋₃-oxi, heteroaril-alquil C₀₋₃-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₄₋₇-imino, acil C₁₋₃-amino, (acil C₁₋₃)alquil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₅-oxicarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilamino, en donde los grupos metilo o metileno existentes en los radicales alquilo o cicloalquilo previamente mencionados pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado del grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dimetilaminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, carboxi, metilo, hidroxilo, metoxi o amino,
- y los radicales fenilo o heteroarilo previamente mencionados pueden estar eventualmente sustituidos una a tres veces con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo compuesto por átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, y alquilo C₁₋₅, trifluorometilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, con la condición de que esté excluido que dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o que dos átomos formen un enlace -O-O o -S-O,
- y
- R⁵ significa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ o alquino C₂₋₅ o un grupo fenil-alquilo C₀₋₅, en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C₁₋₅carbonilo, o siempre que R⁵ esté unido con E o G también puede representar un grupo hidroxilo o metoxi, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂-, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes, pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-7 miembros o un

carbociclo monoinsaturado de 5-7 miembros,

en donde uno de los miembros de la cadena de carbonos de este ciclo puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -NH-, -N(alquilo C₁₋₅-), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo) o carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o

5 en donde dos miembros directamente adyacentes de la cadena de carbono de estos carbociclos C₄₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH-, -C(O)N(alquilo C₁₋₅-), -S(O)₂NH-, o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅-), y/o

en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -O-CH₂-CH₂-O-, y/o

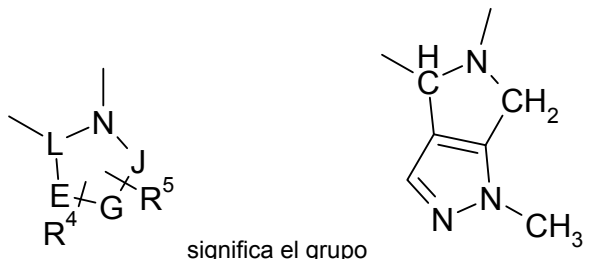
10 en donde 1 a 3 átomos de carbono de estos ciclos de 3-7 miembros pueden estar sustituidos eventualmente, de modo independiente entre sí, con uno o dos átomos de flúor o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅ o hidroxilo, formiloxi, alquil C₁₋₅-oxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅-)amino, cicloalquilen C₄₋₇-imino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi- alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅-)aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,

con la condición de que esté excluido un ciclo de este tipo formado junto con R⁴ y R⁵,

en el que dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el ciclo estén separados por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o

20 en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O- o -S-O,

o el fragmento



significa el grupo

R¹³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅,

M significa un anillo fenilo, tienilo o piridilo eventualmente sustituido con R² y R⁶, en donde

25 R² representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo metilo, etilo, vinilo, metoxi, etinilo, ciano o -C(O)NH₂, y

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, un grupo alquilo C₁₋₃ eventualmente sustituido con átomos de flúor, ciano, amino, o NH₂C(O), en donde, si no se mencionó de otro modo, por la expresión "grupo heteroarilo", precedentemente mencionada en

30 las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde el grupo heteroarilo de 6 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, un átomo de oxígeno o azufre, o

35 un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y tres átomos de nitrógeno,

y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquiloxi C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃-)amino o cicloalquilen C₃₋₆-imino,

40 y la unión se realiza a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión "átomo de halógeno" mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluoro, cloro, bromo y yodo,

45 y en donde los grupos alquilo, alquenilo, alquinilo y alquiloxi contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

50 y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

55 Ejemplos de grupos heteroarilo monocíclicos son los grupos piridilo, *N*-oxi-piridilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, pirazinilo, [1,2,3]triazinilo, [1,3,5]triazinilo, [1,2,4]triazinilo, pirrolilo, imidazolilo, [1,2,4]triazolilo, [1,2,3]triazolilo, tetrazolilo, furanilo, isoxazolilo, oxazolilo, [1,2,3]oxadiazolilo, [1,2,4]oxadiazolilo, furazanilo, tienilo, tiazolilo,

isotiazolilo, [1,2,3]tiadiazolilo, [1,2,4]tiadiazolilo o [1,2,5]tiadiazolilo.

Ejemplos de grupos heteroarilo bicíclicos son el grupo bencimidazolilo, benzofuranilo, benzo[c]furanilo, benzotiofenilo, benzo[c]tiofenilo, benzotiazolilo, benzo[c]isotiazolilo, benzo[d]isotiazolilo, benzooxazolilo, benzo[c]isoxazolilo, benzo[d]isoxazolilo, benzo[1,2,5]oxadiazolilo, benzo[1,2,5]tiadiazolilo, benzo[1,2,3]tiadiazolilo, benzo[d][1,2,3]triazinilo, benzo[1,2,4]triazinilo, benzotriazolilo, cinolinilo, quinolinilo, *N*-oxi-quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo, *N*-oxi-quinazolinilo, quinoxalinilo, ftalazinilo, indolilo, isoindolilo o 1-oxa-2,3-diaza-indenilo.

Ejemplos de los grupos alquilo C₁₋₆, precedentemente mencionados en las definiciones, son el grupo metilo, etilo, 1-propilo, 2-propilo, *n*-butilo, *sec*-butilo, *terc*-butilo, 1-pentilo, 2-pentilo, 3-pentilo, *neo*-pentilo, 3-metil-2-butilo, 1-hexilo, 2-hexilo, 3-hexilo, 3-metil-2-pentilo, 4-metil-2-pentilo, 3-metil-3-pentilo, 2-metil-3-pentilo, 2,2-dimetil-3-butilo o 2,3-dimetil-2-butilo.

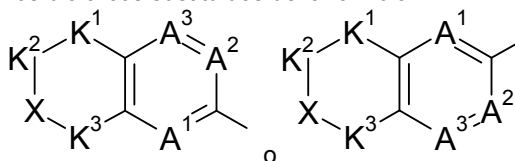
Ejemplos de los grupos alquiloxi C₁₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo metiloxi, etiloxi, 1-propiloxi, 2-propiloxi, *n*-butiloxi, *sec*-butiloxi, *terc*-butiloxi, 1-pentiloxi, 2-pentiloxi, 3-pentiloxi o *neo*-pentiloxi.

Ejemplos de los grupos alqueno C₂₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etenilo, 1-propen-1-ilo, 2-propen-1-ilo, 1-buten-1-ilo, 2-buten-1-ilo, 3-buten-1-ilo, 1-penten-1-ilo, 2-penten-1-ilo, 3-penten-1-ilo, 4-penten-1-ilo, 1-hexen-1-ilo, 2-hexen-1-ilo, 3-hexen-1-ilo, 4-hexen-1-ilo, 5-hexen-1-ilo, but-1-en-2-ilo, but-2-en-2-ilo, but-1-en-3-ilo, 2-metil-prop-2-en-1-ilo, pent-1-en-2-ilo, pent-2-en-2-ilo, pent-3-en-2-ilo, pent-4-en-2-ilo, pent-1-en-3-ilo-, pent-2-en-3-ilo, 2-metil-but-1-en-1-ilo, 2-metil-but-2-en-1-ilo, 2-metil-but-3-en-1-ilo o 2-etil-prop-2-en-1-ilo.

Ejemplos de los grupos alquino C₂₋₅ precedentemente mencionados en las definiciones son el grupo etinilo, 1-propinilo, 2-propinilo, 1-butin-1-ilo, 1-butin-3-ilo, 2-butin-1-ilo, 3-butin-1-ilo, 1-pentin-1-ilo, 1-pentin-3-ilo, 1-pentin-4-ilo, 2-pentin-1-ilo, 2-pentin-3-ilo, 3-pentin-1-ilo, 4-pentin-1-ilo, 2-metil-1-butin-4-ilo, 3-metil-1-butin-1-ilo ó 3-metil-1-butin-3-ilo.

Una 2ª forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I), en los que E, G, J, L, M, R³-R⁵ y R¹³ se definen como se describió en la forma de realización 1 y en los que D

representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula



donde significan

K¹

un grupo -CH₂, -CHR^{7a}, -CR^{7b}R^{7c} o -C(O), y en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

cada uno de modo independiente entre sí, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, alquilo C₁₋₅,

en donde no al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, excepto que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo de 3 miembros y

K² y K³,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂, -CHR^{8a}, -CR^{8b}R^{8c} o un grupo -C(O), en donde R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₅, y/o

dos radicales R^{8b}/R^{8c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros

y

pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo sulfeno, sulfona, -CF₂

NR¹, en el que

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, alquilo C₁₋₅, alquenoil C₂₋₅-CH₂, alquinoil C₂₋₅-CH₂- o cicloalquilo C₃₋₆,

y en el que

A¹ significa N o CR¹⁰,

A² significa N o CR¹¹,

A³ significa N o CR¹²,
 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,
 significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C₁₋₅, CF₃, ciano,
 carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, hidroxil, alquil C₁₋₃-oxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO, amino, alquil C₁₋₅-
 amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino o cicloalquilen C₄₋₇-imino.

Una 3^a forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1 ó 2, en los que E, G, J, L, M, R³-R⁵, R¹³, D, K¹, K² y K³ se definen como se describió en la primera o la segunda forma de realización, y en los que

X significa un grupo NR¹, en el que
 R¹ significa un átomo de hidrógeno o un alquilo C₁₋₅, alilo o ciclopropilo, y

A¹ significa CR¹⁰,

A² significa CR¹¹,

A³ significa N o CR¹²,

en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,
 significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo metilo, CF₃, ciano-, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo,
 hidroxil, metoxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO.

Una 4^a forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de la fórmula general (I) en los que D, E, G, J, L, M, R³ y R¹³ se definen como se describió en la forma de realización 1, 2 ó 3, y en los que

R⁴ significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆
 lineal o ramificado pueden estar reemplazados eventualmente total o parcialmente por átomos de
 flúor, y/o

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆
 lineal o ramificado pueden estar eventualmente sustituidos, de modo independiente entre sí, con
 un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxil, alquil C₁₋₅-oxi, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo,
 aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquilen
 C₄₋₇-iminocarbonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil
 C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, o

un grupo nitrilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil
 C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo o un grupo cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, en donde
 eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o
 nitrógeno sustituido con alquilo C₀₋₃

y

cuando -L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C-, R⁴ en E o G también puede representar un átomo de flúor o
 un grupo hidroxil, metoxil, alquenal C₃₋₅-oxi, alquil C₃₋₅-oxi, alquil C₂₋₅-oxi, cicloalquil C₃₋₆-oxi, alquil C₁₋₅-
 aminocarboniloxil, di(alquil C₁₋₅)aminocarboniloxil o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarboniloxil, fenil-alquil C₀₋₂-oxil,
 que puede estar sustituido en el anillo fenilo con 1-2 átomos de flúor o grupos metoxil, un grupo amino, alquil
 C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₄₋₇-imino, acil C₁₋₃-amino, (acil C₁₋₃)-alquil C₁₋₃-amino, alquil
 C₁₋₅-oxicarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di(alquil C₁₋₅)aminocarbonilamino o cicloalquilen C₄₋₇-
 iminocarbonilamino,

en donde los grupos metilo o metileno existentes en los radicales alquilo o cicloalquilo antes
 mencionados pueden estar sustituidos cada uno, de modo independiente entre sí, con un
 sustituyente seleccionado del grupo dimetilaminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, carboxil, metilo,
 hidroxil, metoxil o amino,

con la condición de que esté excluido que

dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un
 grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o
 de que dos átomos formen un enlace -O-O o -S-O,

y

R⁵ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅, alilo, propargilo o bencilo, o siempre que R⁵ esté
 unido con E o G, también puede representar un grupo hidroxil o metoxil o

R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de
 carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂, o

R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes,
 pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-7 miembros,
 en donde uno de los miembros de la cadena de carbonos de este ciclo puede estar sustituido con
 un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -NH-, -N(alquilo C₁₋₅-), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo) o
 carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o

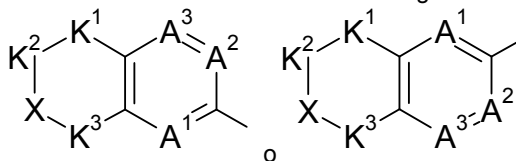
en donde dos miembros directamente adyacentes de la cadena de carbono de estos carbociclos
 C₄₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH-, -C(O)N(alquilo C₁₋₅-), -S(O)₂NH-, o -
 S(O)₂N(alquilo C₁₋₅-), y/o

en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -O-CH₂-CH₂O, con la condición de que esté excluido un ciclo de este tipo formado junto con R⁴ y R⁵, en el que dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el ciclo estén separados por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O.

Una 5ª forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1, 2, 3 ó 4, en los que D, M, R³ y R¹³ se definen como se describió en la forma de realización 1, 2, 3 ó 4, y en los que -L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, que se definen como anteriormente en las formas de realización 1, 2, 3 ó 4.

Una 6ª forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1, 2, 3, 4 ó 5, en los que

D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula general



donde significan

K¹ un grupo -CH₂, -CHR^{7a}, -CR^{7b}R^{7c} o -C(O), en donde

R^{7a} significa un grupo alquilo C₁₋₂ y

R^{7b}/R^{7c} significa, en cada caso, de modo independiente entre sí, un grupo hidroxilo, metoxi o alquilo C₁₋₃,

en donde los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no simultáneamente pueden estar unidos a través de un átomo de oxígeno con el átomo de carbono del anillo, o dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo de 3 miembros,

K² y K³ significan cada uno, de modo independiente entre sí,

un grupo -CH₂, -CHR^{8a} o -CR^{8b}R^{8c}, en donde

R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₃,

y/o

dos radicales R^{8b}/R^{8c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros

y

pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un grupo NR¹, en el que

R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, alilo o ciclopropilo y

A¹ significa CR¹⁰,

A² significa CR¹¹,

A³ significa CR¹²,

en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo metilo, CF₃, hidroxilo, metoxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO,

y

-L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, y

R³ significa un átomo de hidrógeno, y

R⁴ es un átomo de hidrógeno o

es un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo pueden estar sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado eventualmente, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, o

cuando R⁴ está unido a E o G también puede representar un átomo de flúor o un grupo hidroxilo, metoxi, alquenil C₃₋₅-oxi, alquil C₂₋₅-oxi, cicloalquil C₃₋₆-oxi, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₅)aminocarbonilo o cicloalquil C₄₋₇-iminocarbonilo,

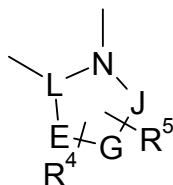
con la condición de que esté excluido que

dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un grupo CH₂ eventualmente sustituido,

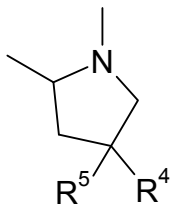
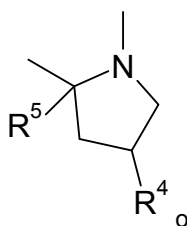
y

- R⁵ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅, alilo o bencilo, o siempre que R⁵ esté unido con E o G también puede representar un grupo hidroxilo o metoxi, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂, o
- 5 R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes, pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-6 miembros, en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₆ pueden estar reemplazados juntos por un grupo -O-CH₂-CH₂O,
- R¹³ significa un átomo de hidrógeno,
- 10 M significa un anillo piridilo sustituido con R² en la posición 4 o con R² en la posición 5, en el que R² representa un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo metoxi o etinilo, y
- R⁶ representa un átomo de hidrógeno o de flúor.

- 15 Una 7^a forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5 ó 6 en los que D, R₃, R₁₃ y M se definen como con anterioridad y en los que el anillo central

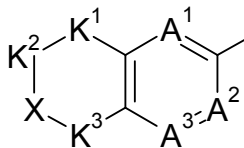


significa



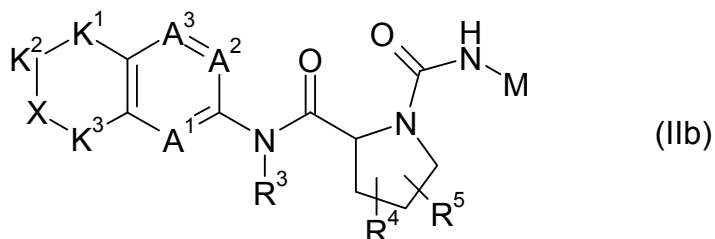
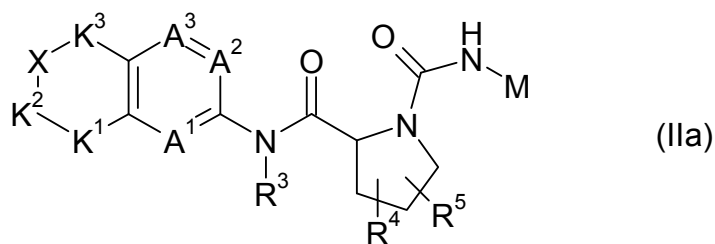
- 20 Una 8^a forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en los que

D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula general



- 25 Una 9^a forma de realización de la presente invención comprende aquellos compuestos de las formas de realización 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8 que tienen configuración R en los miembros G y L de la cadena del anillo central de 5 miembros.

- 30 Conforme a la invención, los compuestos de la fórmula general (I) se obtienen según procedimientos en sí conocidos, por ejemplo según los siguientes procedimientos:
- (a) la preparación de un compuesto de la fórmula general (IIa) o (IIb)

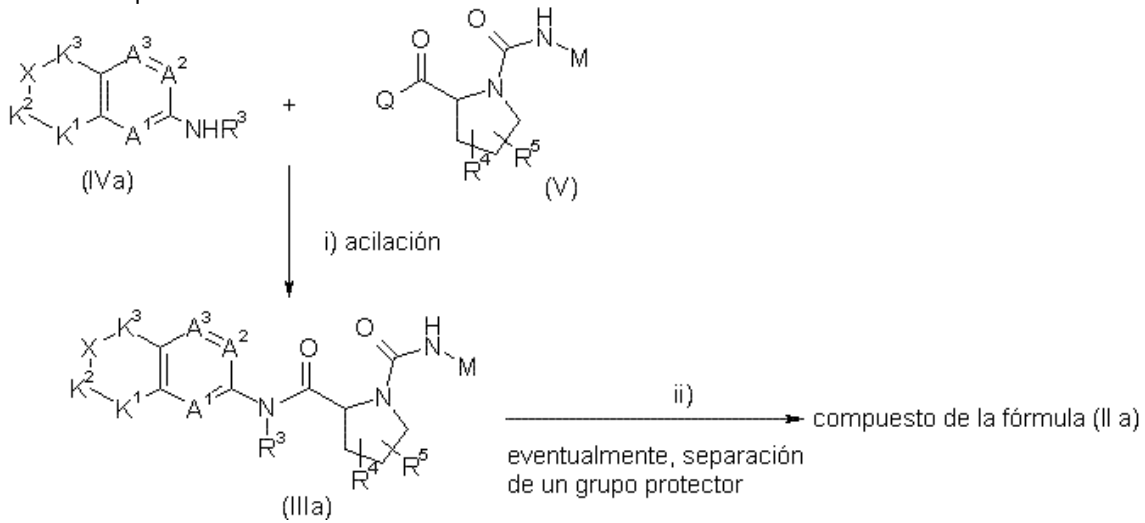


en donde A¹ a A³, K¹ a K³, M y R¹ a R⁶ se definen como se mencionan en la forma de realización 1,
 y que puede estar protegido eventualmente en grupos amino, hidroxilo, carboxi o tiol existentes por
 grupos protectores usuales tal como se describe, por ejemplo en T.W. Greene, P.G.M. Wuts en
 "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999, y cuyos grupos protectores en la
 bibliografía se pueden separar de acuerdo con un método conocido,
 se describe en los ejemplos de realización o, por ejemplo, se pueden llevar a cabo de acuerdo con uno de
 los siguientes esquemas de fórmula 1 y 2 o por analogía a los procedimientos de síntesis que se describen
 en los documentos WO2004/87695, WO2004/87646 o WO2003/45912.

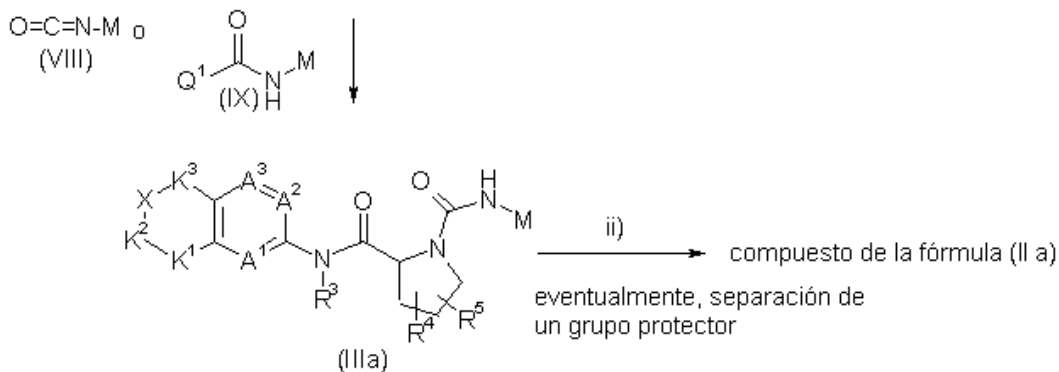
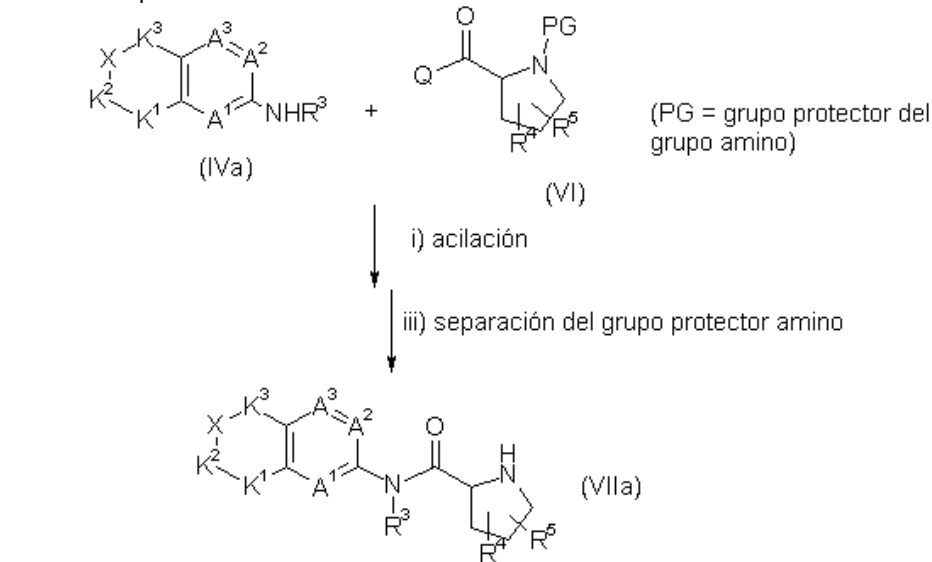
5

10

Esquema 1



Esquema 2



5 en donde significan
 Q/Q¹ un grupo lábil o un grupo convertible *in situ* en un grupo lábil tales como, por ejemplo, un átomo de
 10 halógeno, un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₄-oxi, alquiloxicarbonilo, 4-nitrofenilo, triclormetilo o acilo, y
 PG representa un grupo protector conocido en la bibliografía de la función amino tales como, por ejemplo,
 un grupo terc.-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo o trifluoroacetilo.
 Las etapas de reacción i) -iv) descritas en los esquemas 1 y 2 se pueden llevar a cabo de la manera
 descrita en los ejemplos o de acuerdo con condiciones conocidas en la bibliografía, por ejemplo, de la
 siguiente forma:

i) Acilación de una amina (IVa) con un ácido carboxílico eventualmente activado (V) o (VI):

La acilación se lleva a cabo convenientemente con un correspondiente halogenuro o anhídrido en un disolvente tal como cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido, lejía de sosa o sulfolano eventualmente en presencia de una base inorgánica u orgánica a temperaturas de entre -20 y 200 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre -10 y 100 °C.

Pero la acilación también se puede llevar a cabo con el ácido libre eventualmente en presencia de un agente activador del ácido o un agente deshidratante, por ejemplo en presencia de etil-1-etoxi-1,2-dihidroquinolin-1-carboxilato, éster isobutílico del ácido clorofórmico, cloruro de tionilo, trimetilclorosilano, cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico, ácido metansulfónico, ácido *p*-toluensulfónico, tricloruro de fósforo, pentóxido de fósforo, cicloanhídrido del ácido propanfosfónico, *N,N*-diciclohexil-carbodiimida, *N,N*-diciclohexil-carbodiimida/ácido canfosfónico, *N,N*-diciclohexilcarbodiimida/*N*-hidroxisuccinimida o 1-hidroxibenzotriazol, *N,N'*-carbonildiimidazol, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/*N*-metilmorfolina, tetrafluoroborato de *O*-(benzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetra-metiluronio/*N*-etil-diisopropilamina, hexafluorofosfato de *O*-(7-azabenzotriazol-1-il)-*N,N,N,N*-tetrametiluronio/*N*-metilmorfolina, hexafluorofosfato de *O*-pentafluorofenil-*N,N,N,N*-tetrametil-uronio/trietilamina, *N,N'*-tionildiimidazol o trifenilfosfina/te-tetracloruro de carbono, eventualmente con la adición de una base auxiliar como lejía de sosa, carbonato o hidrógeno-carbonato de cesio, de potasio o de sodio o una base aminada como piridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina o diisopropiletilamina a temperaturas de entre -20 y 200 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre -10 y 160 °C.

La acilación también se puede realizar con un éster de ácido carboxílico (V) o (VI) y con la amina (IVa) por activación con trimetilaluminio.

Otros procedimientos para el acoplamiento amídico se describen, por ejemplo, en P. D. Bailey, I. D. Collier, K. M. Morgan en "Comprehensive Functional Group Interconversions", Vol. 5, página 257ff., Pergamon 1995, o también en Houben-Weyl, tomo complementario 22, Thieme Verlag, 2003 y la bibliografía allí citada.

ii) o bien iii) separación de un grupo protector.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separación del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100 °C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50 °C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenólisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como tetrahidrofurano, metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50 °C, pero preferentemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferentemente de 1 a 5 bar.

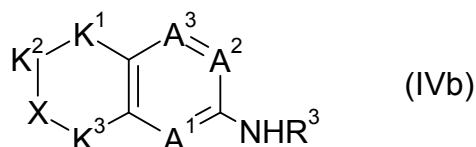
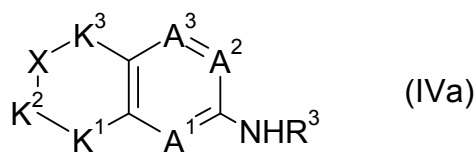
La separación de un grupo protector también se puede llevar a cabo según los procedimientos descritos en T. W. Greene, P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999.

iv) Síntesis de una urea

La reacción de un derivado (VIIa) con un isocianato (VIII) o un ácido carbámico eventualmente activado IX —como por ejemplo un éster de ácido 4-nitrofenilcarbámico— se realiza en un disolvente tal como, por ejemplo, agua, cloruro de metileno, cloroformo, tetracloruro de carbono, éter, tetrahidrofurano, dioxano, benceno, tolueno, acetonitrilo, dimetilformamida, dimetilsulfóxido o sulfolano o una mezcla de los disolventes mencionados, eventualmente con la adición de una base auxiliar como lejía de sosa, carbonato o hidrógeno-carbonato de cesio, potasio o sodio o una base aminada como piridina, trietilamina, *N*-metilmorfolina o diisopropiletilamina a temperaturas de entre -20 y 200 °C, pero con preferencia a temperaturas de entre -10 y 160 °C.

La síntesis de compuestos de la fórmula general (IIb) se puede realizar análogamente a los esquemas 1 y 2 a partir del eslabón (IVb).

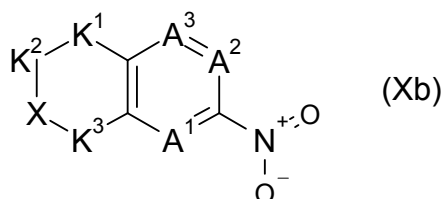
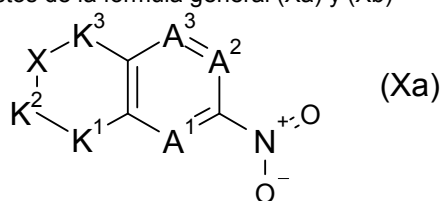
(b) Los eslabones de las fórmulas generales (IVa) y (IVb)



en las que A¹, A², A³, K¹, K², K³, X y R³ se definen como se menciona en la forma de realización 1, y que pueden estar protegidas eventualmente en grupos amino, hidroxilo, carboxilo o tiol existentes por grupos protectores usuales, tales como, por ejemplo, los descritos en T. W. Greene, P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999, y cuyos grupos protectores se pueden separar en la bibliografía de acuerdo con un método conocido en el curso de la secuencia de síntesis en compuestos de la fórmula (I),

se conocen de la bibliografía, o cuya síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos en la bibliografía o por analogía a los procedimientos de síntesis conocidos en la bibliografía tales como, por ejemplo, en el documento WO2006/108709; S. Durand-Henchoz et al. Bull. Soc. Chim. France 1966, 11, 3413; J. P. Deer et al. Synth. Commun. 2002, 32, 2555; G. J. Quallich et al., J. Org. Chem. 1998, 63, 4116 o en J. D. Harling et al. Synth. Commun. 2001, 31, 787.

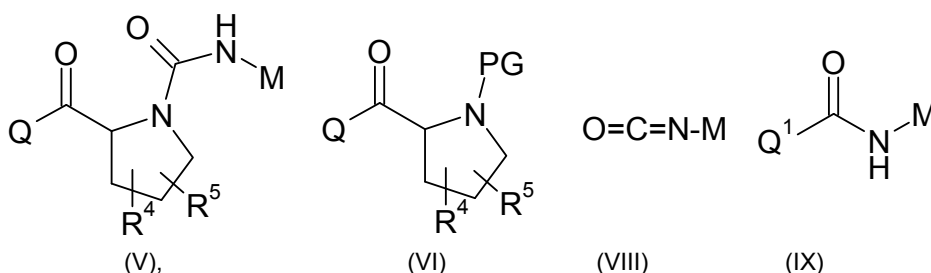
A modo de ejemplo, se pueden preparar compuestos de las fórmulas generales (IVa) y (IVb), en donde R³ es un átomo de hidrógeno y A¹, A², A³, K¹, K², K³ y X se definen como se menciona en la forma de realización 1 por reducción del grupo nitro de compuestos de la fórmula general (Xa) y (Xb)



en donde A¹, A², A³, K¹, K², K³ y X se definen como se menciona en la forma de realización 1, de la siguiente manera.

La reducción del grupo nitro se lleva a cabo, por ejemplo, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua, solución acuosa de cloruro de amonio, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido fórmico, ácido acético, acetanhídrido con metales tales como hierro, cinc, estaño o compuestos de azufre tales como sulfuro de amonio, sulfuro de sodio o ditionita de sodio o por hidrogenación catalítica con hidrógeno, por ejemplo, a una presión de entre 0,5 y 100 bar, pero con preferencia de entre 1 y 50 bar, o con hidrazina como agente de reducción, convenientemente en presencia de un catalizador tal como, por ejemplo, níquel Raney, paladio sobre carbón, óxido de platino, platino en fibras minerales o rodio, o con hidruros complejos tales como hidruro de litio y aluminio, borohidruro de sodio, cianoborohidruro de sodio, hidruro de diisobutilaluminio, convenientemente en un disolvente o mezcla de disolventes tales como agua, metanol, etanol, isopropanol, pentano, hexano, ciclohexano, heptano, benceno, tolueno, xileno, acetato de etilo, metilpropionato, glicol, glicoldimetiléter, dietilenglicoldimetiléter, dioxano, tetrahidrofurano, N-metilpirrolidinona, o también N-etil-diisopropilamina, N-alquil C₁₋₅-morfolina, N-alquil C₁₋₅-piperidina, N-alquil C₁₋₅-pirrolidina, trietilamina, piridina, por ejemplo, a temperaturas de entre -30 y 250 °C, pero con preferencia de entre 0 y 150 °C.

(c) Los eslabones de las formulas generales



en las que R⁴, R⁵, R⁶ y R² están definidos como se menciona en la forma de realización 1, y en donde Q/Q¹ representa, por ejemplo, un grupo hidroxilo o alquil C₁₋₄-oxi, un átomo de halógeno, un grupo alquiloxicarbonilo o aciloxi

que pueden estar protegidas eventualmente en grupos amino, hidroxilo, carboxilo o tiol existentes por grupos protectores usuales, tales como, por ejemplo, los descritos en T. W. Greene, P. G. M. Wuts en "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999, y cuyos grupos protectores se pueden separar en la literatura de acuerdo con un método conocido en el curso de la secuencia de síntesis en compuestos de la fórmula (I),

se conocen en la bibliografía, o cuya síntesis se describe en los ejemplos de realización, o se pueden preparar, por ejemplo, de acuerdo con procedimientos de síntesis conocidos en la bibliografía o análogamente a procedimientos de síntesis conocidos en la bibliografía tal como se describe, por ejemplo, en los documentos WO2004/87646, WO2003/45912, WO06/32342 o US2007/0015812.

En el caso de las reacciones precedentemente descritas, grupos reactivos eventualmente presentes tales como grupos hidroxilo, carboxilo, amino, alquilamino o imino pueden protegerse durante la reacción mediante grupos protectores habituales, los cuales se separan de nuevo después de la reacción.

A modo de ejemplo, como radical protector se tienen en cuenta para un grupo hidroxilo el grupo metoxi, benciloxi, trimetilsililo, acetilo, benzoilo, *tert*-butilo, tritilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.

A modo de ejemplo, como radical protector para un grupo carboxilo se tienen en cuenta los grupos trimetilsililo, metilo, etilo, *tert*-butilo, bencilo o tetrahidropiraniolo.

A modo de ejemplo, como radical protector para un grupo amino, alquilamino o imino se tienen en cuenta los grupos acetilo, trifluoroacetilo, benzoilo, etoxicarbonilo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo, bencilo, metoxibencilo o 2,4-dimetoxibencilo, y para el grupo amino adicionalmente el grupo ftalilo.

A modo de ejemplo, como radical protector para un grupo etinilo se tienen en cuenta los grupos trimetilsililo, difenilmetilsililo, *tert*-butildimetilsililo o 1-hidroxilo-1-metil-etilo.

Otros grupos protectores que se pueden emplear y su separación se describen en T.W. Greene, P.G.M. Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", Wiley, 1991 y 1999.

La eventual subsiguiente separación de un radical protector utilizado se realiza, por ejemplo, por hidrólisis en un disolvente acuoso, p. ej. en agua, isopropanol/agua, tetrahidrofurano/agua o dioxano/agua, en presencia de un ácido tal como ácido trifluoroacético, ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, o en presencia de una base de metal alcalino tal como hidróxido de litio, hidróxido de sodio o hidróxido de potasio, o mediante separación del éter, p. ej. en presencia de yodotrimetilsilano, a temperaturas entre 0 y 100 °C, preferentemente a temperaturas entre 10 y 50 °C.

La separación de un radical bencilo, metoxibencilo o benciloxicarbonilo se realiza, sin embargo, por ejemplo por hidrogenólisis, p. ej. con hidrógeno en presencia de un catalizador tal como paladio/carbono, en un disolvente tal como metanol, etanol, éster etílico de ácido acético, dimetilformamida, dimetilformamida/acetona o ácido acético glacial, eventualmente bajo la adición de un ácido tal como ácido clorhídrico, a temperaturas entre 0 y 50 °C, pero preferentemente a la temperatura ambiente, y a una presión de hidrógeno de 1 a 7 bar, pero preferentemente de 1 a 5 bar.

La separación de un grupo metoxibencilo puede efectuarse también en presencia de un agente oxidante tal como nitrato de cerio (IV) amonio, en un disolvente tal como cloruro de metileno, acetonitrilo o acetonitrilo/agua, a temperaturas entre 0 y 50 °C, pero preferentemente a la temperatura ambiente.

La separación de un grupo metoxi se efectúa convenientemente en presencia de tribromuro de boro en un disolvente tal como cloruro de metileno, a temperaturas entre -35 y -25 °C.

La separación de un radical 2,4-dimetoxibencilo se realiza, sin embargo, preferentemente en ácido trifluoroacético en presencia de anisolo.

La separación de un radical *terc.*-butilo o *terc.*-butoxicarbonilo se realiza preferentemente mediante tratamiento con un ácido tal como ácido trifluoroacético o ácido clorhídrico, eventualmente con el uso de un disolvente tal como cloruro de metileno, dioxano o éter.

5 La separación de un radical ftalilo se realiza preferentemente en presencia de hidrazina o de una amina primaria tal como metilamina, etilamina o *n*-butilamina en un disolvente tal como metanol, etanol, isopropanol, tolueno/agua o dioxano, a temperaturas entre 20 y 50 °C.

10 La separación de un radical aliloxicarbonilo se realiza mediante tratamiento con una cantidad catalítica de tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio(0), preferentemente en un disolvente tal como tetrahidrofurano, y preferentemente en presencia de un exceso de una base tal como morfolina ó 1,3-dimedona, a temperaturas entre 0 y 100 °C, preferentemente a la temperatura ambiente y bajo un gas inerte, o mediante tratamiento con una cantidad catalítica de cloruro de tris-(trifenilfosfina)-rodio(I) en un disolvente tal como etanol acuoso y eventualmente en presencia de una base tal como 1,4-diazabicyclo[2,2,2]octano, a temperaturas entre 20 y 70 °C.

15 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I) se pueden separar en sus enantiómeros y/o diastereoisómeros.

20 Así, por ejemplo, los compuestos obtenidos de la fórmula general (I), que se manifiestan en racematos, se pueden separar, según métodos en sí conocidos (véase Allinger N. L. y Eliel E. L. en "Topics in Stereochemistry", Vol. 6, Wiley Interscience, 1971) , en sus antípodas ópticas, y compuestos de la fórmula general (I) con al menos dos átomos de carbono asimétricos se pueden separar, en virtud de sus diferencias físico-químicas, según métodos en sí conocidos, p. ej. mediante cromatografía y/o cristalización fraccionada, en sus diastereoisómeros, los cuales en el caso de que resulten en forma racémica, pueden separarse a continuación, como se ha mencionado arriba, en los enantiómeros.

30 La separación enantiomérica se realiza con preferencia por separación cromatográfica en columna en fase quiral o por recristalización en un disolvente ópticamente activo o por reacción con una sustancia ópticamente activa que forma con el compuesto racémico sales o derivados tales como, por ejemplo, ésteres o amidas, en especial ácidos y sus derivados activados o alcoholes, y separación de la mezcla de sales o derivado diastereoisomérico obtenida de esta manera, por ejemplo, en virtud de distintas solubilidades, pudiendo liberar de las sales o derivados diastereoisoméricos puros las antípodas libres por acción de agentes apropiados. Ácidos ópticamente activos, particularmente habituales, son, p. ej., las formas D y L de ácido tartárico o ácido dibenzoiltartárico, ácido di-*o*-toliltartárico, ácido málico, ácido mandélico, ácido canfosulfónico, ácido glutámico, ácido aspártico o ácido quinaico. Como alcohol ópticamente activo entra en consideración, por ejemplo, (+)- o (-)-mentol y como radical acilo ópticamente activo en amidas, por ejemplo el radical (+)- o (-)-mentiloxicarbonilo.

40 Además, los compuestos obtenidos de la fórmula (I) se pueden transformar en sus sales, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles con ácidos inorgánicos u orgánicos. Como ácidos entran en consideración para ello, por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido metanosulfónico, ácido fosfórico, ácido fumárico, ácido succínico, ácido láctico, ácido cítrico, ácido tartárico o ácido maleico.

45 Además, los nuevos compuestos de la fórmula (I), así obtenidos, en el caso de que contengan un grupo carboxi, se transforman eventualmente a continuación en sus sales con bases inorgánicas u orgánicas, en particular para la aplicación farmacéutica, en sus sales fisiológicamente compatibles. Como bases entran en consideración en este caso, por ejemplo, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, ciclohexilamina, etanolamina, dietanolamina y trietanolamina.

50 Como ya se ha mencionado al comienzo, los compuestos de la fórmula general (I), así como sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros y sus sales fisiológicamente compatibles presentan valiosas propiedades farmacológicas, en particular un efecto antitrombótico el cual se basa preferentemente en un efecto que influye sobre trombina o factor Xa, por ejemplo en un efecto inhibidor de trombina o inhibidor de factor Xa, en un efecto prolongador del tiempo de aPTT y en un efecto inhibidor de serina proteasas relacionadas tales como, p. ej., uroquinasa, factor VIIa, factor IX, factor XI y factor XII.

60 Los compuestos enumerados en la parte experimental se pueden investigar en cuanto a su acción sobre la inhibición del factor Xa de la siguiente manera.

Metodología

Medición enzimocinética con sustrato cromógeno. La cantidad de *p*-nitroanilina (pNA) liberada por factor Xa humano a partir del sustrato cromógeno incoloro se determina por fotometría a 405 nm. Es proporcional a la actividad de la

enzima empleada. La inhibición de la actividad enzimática por parte de la sustancia de ensayo (referida al control de disolvente) se calcula a diferentes concentraciones de la sustancia de ensayo y, a partir de ello, se calcula la CI_{50} como aquella concentración que inhibe en un 50% al factor Xa empleado.

5 Material

Tampón de tris(hidroximetil)-aminometano (100 mmol) y cloruro de sodio (150 mmol), pH 8,0 más 1 mg/ml de fracción de albúmina humana V, libre de proteasa.

10 Factor Xa (Calbiochem), actividad específica: 217 UI/mg, concentración final: 7 UI/ml por tanda de reacción.

Sustrato S 2765 (Chromogenix), concentración final: 0,3 mM/l (1 KM) por tanda de reacción.

15 Sustancia de ensayo: concentración final 100, 30, 10, 3, 1, 0,3, 0,1, 0,03, 0,01, 0,003, 0,001 $\mu\text{mol/l}$.

Realización

20 10 μl de una solución de partida concentrada 23,5 veces de la sustancia de ensayo o disolvente (control), 175 μl de tampón TRIS/HSA y 25 μl de solución de uso de factor Xa de 65,8 U/L se incuban durante 10 minutos a 37 °C. Después de la adición de 25 μl de solución de uso S 2765 (2,82 mmol/L) la muestra se mide en el fotómetro (SpectraMax 250) a 405 nm durante 600 segundos a 37 °C.

Evaluación

- 25
1. Determinación del incremento máximo ($\Delta\text{OD}/\text{minutos}$) a lo largo de 21 puntos de medición.
 2. Cálculo del % de inhibición referido al control de disolvente.
 3. Determinación de una curva de dosis-efecto (% de inhibición frente a la concentración de sustancia).
 4. Determinación de la CI_{50} por interpolación del valor X (concentración de sustancia) de la curva de dosis-efecto a $Y = 50$ % de inhibición.

30 Todos los compuestos ensayados muestran valores de IC_{50} , que son inferiores a 100 $\mu\text{mol/l}$.

Los compuestos preparados de acuerdo con la invención son, por lo general, bien compatibles.

35 En virtud de sus propiedades farmacológicas, son apropiados nuevos compuestos y sus sales de tolerancia fisiológica para prevenir y tratar enfermedades trombóticas venosas y arteriales como, por ejemplo, prevenir y tratar trombosis de venas profundas de las piernas, tromboflebitis, impedimento de reoclusiones después de operaciones de bypass o angioplastia (PT(C)A), así como la oclusión en caso de enfermedades arteriales periféricas, así como evitar y tratar embolia pulmonar, coagulación intravascular diseminada y sepsis grave, impedir y prevenir DVT en

40 pacientes con exacerbación de EPOC, tratar colitis ulcerosa, prevenir y tratar trombosis coronaria, prevenir ataque apopléjico e impedir oclusión de shunts.

Adicionalmente, los compuestos según la invención son apropiados para el apoyo antitrombótico en un tratamiento trombolítico como, por ejemplo, con alteplasia, reteplasia, tenecteplasia, estafiloquinasa o estreptoquinasa, para

45 evitar la restenosis a largo plazo después de PT(C)A, para la prevención y el tratamiento de eventos isquémicos en pacientes con todas las formas de cardiopatía coronaria, para impedir la metástasis y el crecimiento de tumores y procesos inflamatorios, por ejemplo, en el tratamiento de fibrosis pulmonar, para la prevención y el tratamiento de artritis reumatoide, para prevenir o impedir adhesiones tisulares dependientes de fibrina y/o formación de tejido cicatricial, así como para estimular los procesos de curación de heridas.

50 Los compuestos mencionados también se pueden emplear como anticoagulantes en relación con la preparación, almacenamiento, fraccionamiento o uso de sangre completa o en caso de procedimientos terapéuticos invasivos, por ejemplo, para recubrir prótesis, válvulas artificiales para el corazón y catéteres para la reducción del riesgo de trombosis.

55 En virtud de sus propiedades farmacológicas, los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles se adecuan, además, para el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Un razonamiento para ello resulta, por ejemplo, de los siguientes hallazgos, de los cuales se puede concluir que los inhibidores de trombina o inhibidores del factor Xa, por inhibición de la formación o actividad de la trombina, podrían representar valiosos

60 medicamentos en el tratamiento de las enfermedades de Alzheimer y Parkinson. Estudios clínicos y experimentales demuestran que mecanismos neurotóxicos, por ejemplo la inflamación que va acompañada de la activación de proteasas de la cascada de coagulación, participa en la muerte de neuronas como consecuencia de traumas del cerebro. diferentes estudios apuntan a una participación de trombina en procesos neurodegenerativos, por ejemplo como consecuencia de una apoplejía, operación repetida de puenteo arterial o lesiones traumáticas del cerebro. Por

ejemplo, una actividad incrementada de trombina pudo detectarse todavía días después de una lesión de los nervios periférica. Además, se pudo demostrar que la trombina provoca una retracción de las neuritas, así como la proliferación de glía y la apoptosis en cultivos primarios de neuronas y células de neuroblastoma (para una perspectiva, véase: *Neurobiol. Aging*, 2004, 25(6), 783-793). Más allá de ello, distintos estudios in vitro en cerebros de pacientes con mal de Alzheimer indican que la trombina desempeña un papel importante en la patogénesis de esta enfermedad (*Neurosci. Lett.*, 1992, 146, 152-54). Una acumulación de trombina inmunorreactiva pudo detectarse en placas de neuritas en cerebros de pacientes de Alzheimer. In vitro se demostró que la trombina juega asimismo un papel en la regulación y estimulación de la producción de la "proteína precursora amiloide - amiloid Precursor Proteins" (APP), así como en la separación de la APP en fragmentos, los cuales pueden detectarse en las placas de amiloides en el cerebro de pacientes de Alzheimer. Además, pudo demostrarse que la activación microglial inducida por trombina conduce in vivo a la degeneración de neuronas dopaminérgicas nigrales. Estos hallazgos permiten concluir que la activación microglial - desencadenada por sustancia o sustancias endógenas tales como, por ejemplo, la trombina - participa en el proceso neuropatológico de la muerte de la célula de neuronas dopaminérgicas, tal como aparece en pacientes con la enfermedad de Parkinson (*J. Neurosci.*, 2003, 23, 5877-86).

Los nuevos compuestos y sus sales de tolerancia fisiológica también se pueden emplear para la prevención y el tratamiento de enfermedades vasculares arteriales en la terapia combinada con principios activos reductores de lípidos como inhibidores de la HMG-CoA reductasa y vasodilatadores, en especial inhibidores de ACE, antagonistas de la angiotensina II, inhibidores de renina, antagonistas del β -receptor, antagonistas del α -receptor, diuréticos, bloqueadores del canal de Ca o estimulantes de la guanilato ciclasa soluble.

Al aumentar la acción antitrombótica, los nuevos compuestos y sus sales de tolerancia fisiológica también se pueden emplear en la terapia combinada con otros anticoagulantes tales como, por ejemplo, heparina no fraccionada, heparina de bajo peso molecular, fondaparinux o inhibidores directos de trombina, por ejemplo, hirudina recombinante o inhibidores de trombina "de sitio activo"

Los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles pueden emplearse terapéuticamente en combinación con ácido acetilsalicílico, con inhibidores de la agregación de plaquetas tales como antagonistas del receptor de fibrinógeno (p. ej. Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban, Roxifiban), con activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y sus análogos recombinantes (p. ej. proteína C, TFPI, antitrombina), con inhibidores de la agregación inducida por ADP (p. ej. Clopidogrel, Prasugrel, Ticlopidina), con antagonistas del receptor P_2T (p. ej. Cangrelor) o con antagonistas del receptor de tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (p. ej. Terbogrel).

La dosificación necesaria para conseguir el efecto correspondiente asciende, convenientemente en el caso de administración intravenosa, a 0,01 hasta 3 mg/kg, preferentemente 0,03 a 1,0 mg/kg, y en el caso de administración oral, a 0,03 hasta 30 mg/kg, preferentemente 0,1 a 10 mg/kg, en cada caso 1 a 4 veces al día.

Para ello, los compuestos de la fórmula (I) preparados de acuerdo con la invención, eventualmente en combinación con otras sustancias activas, se pueden incorporar, junto con una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes habituales, p. ej. con almidón de maíz, lactosa, azúcar de caña, celulosa microcristalina, estearato de magnesio, polivinilpirrolidona, ácido cítrico, ácido tartárico, agua, agua/etanol, agua/glicerina, agua/sorbitol, agua/polietilenglicol, propilenglicol, alcohol cetilestearílico, carboximetilcelulosa o sustancias con contenido en grasa, tales como grasa dura o sus mezclas adecuadas, en preparados galénicos habituales, tales como comprimidos, grageas, cápsulas, polvos, suspensiones o supositorios.

Los nuevos compuestos y sus sales fisiológicamente compatibles pueden emplearse terapéuticamente en combinación con ácido acetilsalicílico, con inhibidores de la agregación de plaquetas tales como antagonistas del receptor de fibrinógeno (p. ej. Abciximab, Eptifibatida, Tirofiban, Roxifiban), con activadores fisiológicos e inhibidores del sistema de coagulación y sus análogos recombinantes (p. ej. proteína C, TFPI, antitrombina), con inhibidores de la agregación inducida por ADP (p. ej. Clopidogrel, Ticlopidina), con antagonistas del receptor P_2T (p. ej. Cangrelor) o con antagonistas del receptor de tromboxano/inhibidores de sintetasa combinados (p. ej. Terbogrel).

Parte Experimental

Los siguientes Ejemplos deben explicar la invención con más detalle, pero sin limitar a ésta en su alcance.

Para los compuestos preparados se presentan, por norma general, puntos de fusión y/o espectros de IR, UV, 1H -RMN y/o de masas. Si no se indica de otro modo, valores de R_f se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de gel de sílice 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1,05714) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación Alox se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de óxido de aluminio 60 F₂₅₄ (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1,05713) sin saturación de la cámara. Los valores R_f calculados bajo la denominación Reversed-fase-8 se determinaron utilizando placas preparadas de CCD de RP-8 F_{254s} (E. Merck, Darmstadt, nº de Artículo 1,15684) sin saturación de la cámara. Las relaciones indicadas en los agentes eluyentes se refieren a unidades de volumen de los respectivos disolventes. Para las purificaciones cromatográficas se utilizó

gel de sílice de la firma Millipore (MATREXTM, 35-70 µm). En el caso de que falten datos más precisos con respecto a la configuración, queda abierto si se trata de estereoisómeros puros o de mezclas de enantiómeros/diastereoisómeros.

5 Los datos de HPLC-MS se generaron bajo las condiciones siguientes:

Método A:

Espectrómetro de masa Waters Alliance 2690, Waters ZQ2000 con detector de diodos 996.

Como fase móvil se empleó:

10	A agua con TFA al 0,10%			
	B: acetonitrilo con TFA al 0,8%			
	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00		95	5
	0,10		95	5
15	3,10		2	98
				1,00

Como fase estacionaria servía una columna X-Terra MS C18, 2,5 µm, 4,6 mm x 30 mm.

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-500 nm.

20 Método B:

Waters Alliance 2695, detector PDA 2996.

Como fase móvil se empleó:

	A agua con TFA al 0,13%			
	B: acetonitrilo			
25	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00		95	5
	0,18		95	5
	2,00		2	98
30	2,20		2	98
				3,50

Como fase estacionaria servía una columna Varian Microsorb 100 C18, 3 µm, 4,6 mm x 30 mm.

La detección de la disposición de diodos se realizó en el intervalo de longitudes de onda 210-380 nm.

Método C:

35 Waters Alliance 2695, detector PDA 2996.

Como fase móvil se empleó:

	A Agua con 0,1 % de HCOOH			
	B: Acetonitrilo con 0,1% de HCOOH			
40	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00		95	5
	4,50		10	90
				1,60

Como fase estacionaria servía una columna YMC-Pack ODS-AQ, 3 µm, 4,6 mm x 75 mm.

45 Método D:

Waters Alliance 2695, detector PDA 2996.

Como fase móvil se empleó:

	A Agua con 0,1 % de HCOOH			
	B: Acetonitrilo con 0,1% de HCOOH			
50	Tiempo en min	% de A	% de B	Caudal en ml/min
	0,00		95	5
	4,50		10	90
				1,60

Como fase estacionaria servía una columna Zorbax StableBond C18, 3 µm, 4,6 mm x 75 mm.

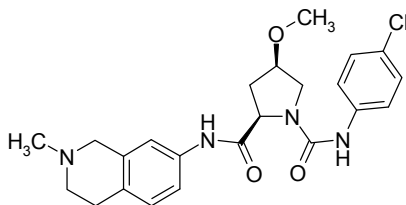
55 En las descripciones de los ensayos, se usan las siguientes abreviaturas.

	DCM	diclorometano
	DIPEA	N-etil-diisopropilamina
	DMF	N,N-dimetilformamida
60	EtOH	etanol
	sat.	saturado
	h	hora(s)
	HATU	hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-yl)-N,N,N',N'-tetrametiluronio
	i. vac.	al vacío

5	concentrado	concentrado
	min	minuto(s)
	NMM	<i>N</i> -metil-morfolina
	R _f	factor de retención
	R _t	tiempo de retención
	TBTU	tetrafluoroborato de <i>O</i> -(benzotriazol-1-il)- <i>N,N,N',N'</i> -tetrametiluronio
	TEA	triethylamina
	TFA	ácido trifluoroacético
10	THF	tetrahidrofurano

Ejemplo 1

1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico



(a) Ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (como hidrocloreto)

10,3 g (48,9 mmol) de 1-terc.-butoxiéster del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 50 ml de THF, se mezclan con 50 ml de ácido clorhídrico 6 N (300 mmol) y se agitan durante tres horas. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 7,89 g (cuantitativo)

C₆H₁₁NO₃ (145,16) x HCl

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 146

(b) Ácido (2*R*,4*R*)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico

A una mezcla de 7,89 g (43,9 mmol) de hidrocloreto de ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico en 288 ml de solución acuosa al 5% de hidrógeno-carbonato de sodio se añaden 13,5 g (87,8 mmol) de 4-cloro-fenilisocianato y se agita durante 3 h a 80 °C. Se añaden otros 0,6 g des isocianato y se agita durante otra hora más. A continuación se enfría la mezcla de reacción y se filtra del sólido. El sólido se lava con agua. Las fases acuosas se combinan y se acidifican con ácido clorhídrico acuoso 6 N. A continuación se extrae tres veces con diclorometano. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: 10,0 g (76%)

Valor R_f: 0,47 (RP-8; metanol / solución al 5% de cloruro de sodio 6:4)

C₁₃H₁₅ClN₂O₄ (298,72)

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 299/301 (isótopo de cloro)

(c) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2*R*,4*R*)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

A una solución de 299 mg (1 mmol) de ácido (2*R*,4*R*)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico en 2 ml de THF se añaden 248 mg (0,266 mmol) de 2-etoxi-1-etoxicarbonil-1,2-dihidroquinolina y se agita durante 30 min. Luego se añaden 162 mg (1 mmol) de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-7-ilamina y se agita a reflujo durante 18 horas.

La mezcla de reacción se concentra al vacío y se purifica por medio de cromatografía en gel de sílice (eluyente: DCM / (etanol/amoníaco 95:5) 96:4 – 94:6).

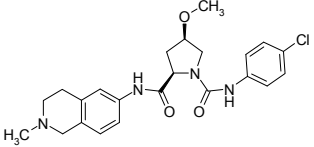
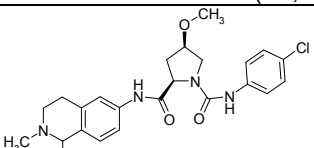
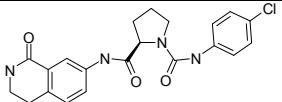
Rendimiento: 15 mg (3 %)

Valor R_f: 0,41 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoníaco = 90:10:1)

C₂₃H₂₇ClN₄O₃ (442,94)

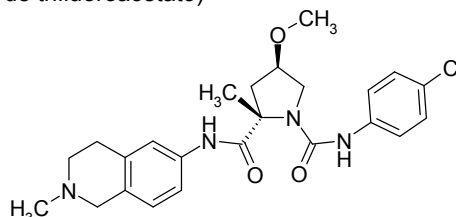
Espectro de masa: (M+H)⁺ = 443/445 (isótopo de cloro)

Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejem.	Fórmula estructural	Rendimiento	pico(s) de masas	DC/HPLC
2		25%	(M-H) ⁻ = 441/443 (isótopo de cloro)	Valor R _f : 0,37 (gel de sílice; DCM/EtOH/NH ₃ = 90:10:1)
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
3		57%	(M+H) ⁺ = 457/459 (isótopo de cloro)	Rt = 2,80 min (método A)
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
8		41%	(M+H) ⁺ = 413/415 (isótopo de cloro)	Rt = 1,18 min (método B)
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			

Ejemplo 4

- 5 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (como sal de trifluoroacetato)



- (a) 1-terc.-butil-éster-2-metil-éster del ácido (2S/R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

- 10 A una solución de 4,8 ml (34,2 mmol) de diisopropilamina en 200 ml de THF se añaden gota a gota a ~5 °C 21,4 ml (1,6 M en n-hexano, 34,2 mmol) de solución de n-butil-litio y se agita durante 10 min. Luego se enfría la mezcla hasta -35 °C y se combina con una solución de 5,8 g (22,4 mmol) de 1-terc.-butil-éster-2-metil-éster del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico en 200 ml de THF. La mezcla se calienta en un lapso de una hora hasta 0 °C y luego se enfría hasta -78 °C. Se añaden gota a gota 2,1 ml (33,7 mmol) de yoduro de metilo y se agita durante 4 horas a -78 °C. Luego se añaden gota a gota 3 ml de solución saturada de cloruro de amonio y se calienta hasta TA. A continuación se mezcla con agua y se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío. El residuo se purifica por cromatografía en columna de gel de sílice (DCM / MeOH 4:1).

Rendimiento: 4,2 g (69%)

Valor R_f: 0,38 (gel de sílice; diclorometano/metanol = 80:20)

- 20 C₁₃H₂₃NO₅ (273,33)

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 274

- (b) Éster metílico del ácido (2S/R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (sales de trifluoroacetato)

- 25 800 mg (293 μmol) de 1-terc.-butil-éster-2-metil-éster del ácido (2S/R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 2,5 ml de DCM, se mezclan con 2,5 ml de TFA y se agitan durante 16 horas a TA. La mezcla de reacción se concentra al vacío hasta sequedad.

Rendimiento: cuantitativo

Valor de R_f: 0,42 min (método B)

- 30 C₈H₁₅NO₃ (173,21)

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 174

- (c) 1-bencil-éster-2-metil-éster del ácido (c) (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

419 mg (146 μ mol) de éster metílico del ácido (2S/R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (como sales de trifluoroacetato) se disuelven en 4,5 ml de DCM, se mezclan a 0 °C con 0,5 ml (292 μ mol) de DIPEA y a continuación se mezclan con 0,3 ml (175 μ mol) de éster bencílico del ácido clorofórmico. Se agita durante 10 min a 0 °C y luego durante 16 horas a TA. A continuación se concentra la mezcla de reacción al vacío y se purifica por medio de RP-HPLC.

Rendimiento: 114 mg (50 %)
 Valor de R_t : 1,37 min (método B)
 $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34)
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 308$

Adicionalmente se obtiene:
 1-benciléster-2-metiléster del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico
 Rendimiento: 114 mg (50 %)
 Valor de R_t : 1,41 min (método B)
 $C_{16}H_{21}NO_5$ (307,34)
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 308$

(d) 1-Éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico

114 mg (370 μ mol) de 1-benciléster-2-metiléster del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 1 ml de metanol y se mezclan con 2,4 ml (605 μ mol) de solución acuosa al 8% de hidróxido de litio. La mezcla de reacción se agita durante tres días a TA y luego se concentra al vacío. El residuo se acidifica con HCl 1 N y se agita tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío.
 Rendimiento: 100 mg (92 %)
 Valor de R_t : 1,25 min (método B)
 $C_{15}H_{19}NO_5$ (437,54)
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 294$

(e) Éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico (como sal de trifluoroacetato)

56 mg (345 μ mol) de éster 1-bencílico del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico se disuelven en 0,5 ml de DMF y se mezclan con 134 mg (352 μ mol) de HATU y con 160 μ l de NMM. La mezcla se agita durante 15 min a TA y luego se mezcla con 100 mg (341 μ mol) de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-6-ilamina. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a TA y luego se acidifica con TFA. El producto se aísla de esta mezcla por medio de RP-HPLC.
 Rendimiento: 104 mg (54 %)
 Valor de R_t : 1,16 min (método B)
 $C_{25}H_{31}N_3O_4$ (437,54) x CF_3CO_2H
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 438$

(f) (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (como sal de trifluoroacetato)

104 mg (345 μ mol) de éster bencílico del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico (como sal de trifluoroacetato) se disuelven en una mezcla de 6 ml de THF y 6 ml de metanol, se mezclan con 30 mg de paladio/carbón (al 10%) y se hidrogenan durante 2,5 horas con 3 bar de hidrógeno. A continuación se filtra la mezcla y se concentra al vacío.
 Rendimiento: 75 mg (96 %)
 Valor de R_t : 0,32 min (método B)
 $C_{17}H_{25}N_3O_2$ (303,41) x CF_3CO_2H
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 304$

(g) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (como sal de trifluoroacetato)

75 mg (180 μ mol) de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2S,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-2-carboxílico (como sal de trifluoroacetato) se disuelven en 1,5 ml de DMF y se mezclan con 122 μ l (796 μ mol) de NMM. Luego se añaden 30 mg (195 μ mol) de 4-cloro-fenilisocianato, y se agita durante tres días a TA. A continuación se acidifica con TFA. El producto se aísla de esta mezcla por medio de RP-HPLC.
 Rendimiento: 62 mg (60 %)
 Valor de R_t : 1,17 min (método B)

$C_{24}H_{29}ClN_4O_3$ (456,98) x CF_3CO_2H
Espectro de masa: $(M+H)^+ = 457/459$ (isótopo de cloro)

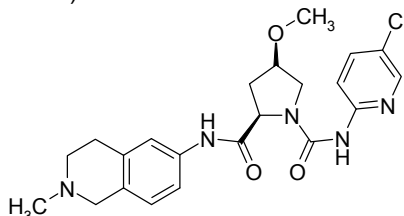
De forma análoga, se puede preparar el siguiente compuesto:

5

Ejem.	Fórmula estructural	Rendimiento	pico(s) de masas	DC/HPLC
5		11,4%	$(M+H)^+ = 457/459$ (isótopo de cloro)	Rt = 1,15 min (método B)
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico (como sal de trifluoroacetato)			

Ejemplo 6

10 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (como sal de trifluoroacetato)



(a) Éster bencílico del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico (como sal de trifluoroacetato)

15 100 mg (616 μ mol) de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilamina se disuelven en 1,5 ml de DCM y se mezclan a TA con 0,61 ml (1,22 mmol) de solución de trimetilaluminio (2 M en tolueno) y se agitan durante 15 min. Esta mezcla de reacción se añade a 180 mg (614 μ mol) de 1-benciléster-2-metiléster del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico y se enjuaga con 0,5 ml de DCM. La mezcla de reacción se agita durante tres horas a TA y luego se vierten en lejía de sosa 2 N. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de RP-HPLC.

Rendimiento: 169 mg (51 %)

Valor de R_t : 1,05 min (método B)

$C_{24}H_{29}N_3O_4$ (423,52) x CF_3CO_2H

25 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 424$

(b) (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (como sal de trifluoroacetato)

30 168 mg (313 μ mol) de éster bencílico del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-ilcarbamoyl)-pirrolidin-1-carboxílico (como sal de trifluoroacetato) se hidrogenan de forma análoga al Ejemplo 4 f.

Rendimiento: 120 mg (95 %)

Valor de R_t : 0,31 min (método B)

$C_{16}H_{23}N_3O_2$ (289,38) x CF_3CO_2H

35 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 290$

(c) 1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (como sal de trifluoroacetato)

40 A una solución de 100 mg (778 μ mol) de 2-amino-5-cloro-piridina en 2 ml de DCM y 70 μ l (867 μ mol) de piridina se añaden 170 mg (843 μ mol) de 4-nitrofeniléster de ácido clorofórmico y se agita durante 3,5 horas. A continuación se concentra la mezcla de reacción hasta sequedad se añade como producto crudo a una solución de 120 mg (297 μ mol) de (2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico (como sal de trifluoroacetato) y 125 μ l (900 μ mol) de TEA en 2,5 ml de DMF. La mezcla de reacción se agita durante tres días a TA y luego se mezcla con solución saturada de hidrógeno-carbonato de sodio. La fase acuosa se extrae tres veces con acetato de etilo.

45 Las fases orgánicas combinadas se secan sobre sulfato de sodio, se filtran y se concentran al vacío hasta sequedad. El residuo se purifica por medio de RP-HPLC.

Rendimiento: 54 mg (32 %)

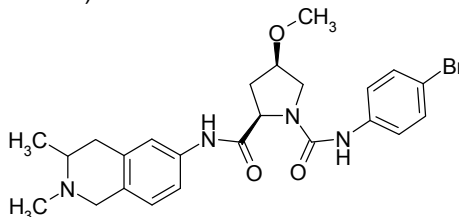
Valor de R_f : 0,94 min (método B)
 $C_{22}H_{26}ClN_5O_3$ (443,94) x CF_3CO_2H
 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 444/446$ (isótopo de cloro)

5 Análogamente se pueden preparar los siguientes compuestos:

Ejem.	Fórmula estructural	Rendimiento	pico(s) de masas	DC/HPLC
9		35%	$(M+H)^+ = 458/460$ (isótopo de cloro)	Valor de R_f : 1,04 min método B
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-2-metil-1,2-dicarboxílico			
10		15%	$(M+H)^+ = 428/430$ (isótopo de cloro)	Valor de R_f : 0,98 min método B
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			

Ejemplo 11

10 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (mezcla de diastereómeros)



(a) (3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido acético

15 Una mezcla de 2,2 ml (31 mmol) de dioxolano, 1,2 g (9,6 mmol) de hidrocloreto de piperidina, 1,78 g (7,8 mmol) de [3-(2-aminopropil)fenil]amida del ácido acético y 5 μ l de HCl concentrado se calientan durante 7,5 h hasta 90 °C. Después de enfriar, se mezcla con agua y acetato de etilo, la fase acuosa se alcaliniza con NaOH 2 N y se extrae 3 x con acetato de etilo. Después de secar las fases orgánicas con Na_2SO_4 , la mezcla se concentra y se purifica por cromatografía en columna (gel de sílice; $CH_2Cl_2/EtOH : NH_4OH$ 95:5 110/0->4/1).

20 Valor R_f : 0,15 (gel de sílice; diclorometano/etanol/ NH_4OH = 80:20:2)

$C_{12}H_{16}N_2O$ (204,27)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 205$.

(b) Formiato de (2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido acético

25 0,71 g (3,5 mmol) de (3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido acético se mezclan en 2,0 ml de ácido fórmico bajo agitación a temperatura ambiente con 0,31 ml de solución al 37% de formalina en agua y se agita a 70 °C durante 4,5 h. La mezcla de reacción se concentra, se mezcla varias veces con etanol y se vuelve a concentrar.

30 Valor R_f : 0,23 (gel de sílice; diclorometano/etanol/ NH_4OH = 80:20:2)

$C_{12}H_{16}N_2O \times CH_2O_2$ (264,32)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 219$.

(c) Dihidrocloreto de 6-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

35 0,98 g (3,7 mmol) de (2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido acético se agitan en un intervalo de varias horas con un total de 15 ml de HCl 6 N y se agita en total durante 16 h. A continuación se concentra la mezcla de reacción al vacío.

Valor R_f : 0,84 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)

40 $C_{11}H_{16}N_2 \times 2HCl$ (249,18)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 177$.

(d) 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (mezcla de diastereómeros)

Los compuestos del título se preparan a partir de dihidrocloruro de 6-amino-2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y éster 1-bencilico del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico y 4-bromofenilisocianato de acuerdo con la secuencia de reacción 4e, 4f, 4g.

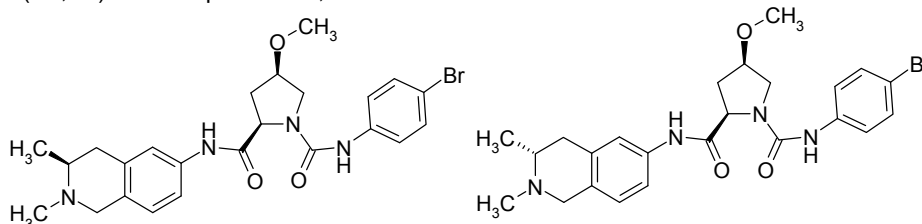
Valor R_f : 0,42 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$ (501,42)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopos de bromo).

Ejemplos 12 y 13

1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(3S)-(2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico y 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(3R)-(2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico



Análogo al Ejemplo 11, se pueden preparar los dos estereoisómeros puros. A ello, se separa el (3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido acético por cromatografía preparativa en columna con fase estacionaria quiral en los enantiómeros cromatografía líquida supercrítica: columna DAICEL-ADH, 250 mm x 20 mm; flujo 70 ml/min; eluyente: CO₂/metanol supercrítico + 0,2% de diemetilamina 87/13, enantiómero 1 valor R_f : 5,8 min; enantiómero 2 valor R_f : 6,7 min) y a continuación se hacen reaccionar los distintos enantiómeros correspondientes a la secuencia de reacción descrita en el Ejemplo 11 en los compuestos del título.

Diastereómero 1

Valor R_f : 0,39 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$ (501,42)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopos de bromo).

Diastereómero 2

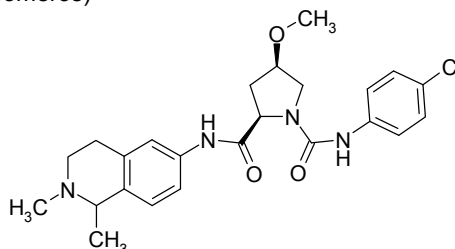
Valor R_f : 0,39 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$ (501,42)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopos de bromo).

Ejemplo 14

1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (mezcla de diastereómeros)



(a) Éster metílico del ácido (1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il)-carbámico

Una mezcla de 4,13 g (17,5 mmol) de éster metílico del ácido N-[3-(2-metilcarbonilamino-etil)fenil]carbámico y 35 ml de cloroformo se mezclan lentamente con 8,00 g (38,4 mmol) de pentacloruro de fósforo y se agita durante 16 h. A continuación se vierte la mezcla cuidadosamente en agua, se agita durante 45 min. Se extrae 3 x con cloruro de metileno y a continuación se alcaliniza la fase acuosa con NaOH 4 N. Los cristales producidos se filtran por succión y se secan

Rendimiento: 2,6 g (68%)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 219$

(b) Éster metílico del ácido (1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-carbámico

Una mezcla de 1,00 g (4,5 mmol) de éster metílico del ácido (1-metil-3,4-dihidro-isoquinolin-6-il)-carbámico, 2,3 ml (37 mmol) de yoduro de metilo y 25 ml de EtOAc se agita durante 72 h. Los cristales producidos se absorben en 10 ml de metanol y se mezclan en porciones con 140 mg (3,6 mmol) de borhidruro de sodio. Al cabo de 2 h, la mezcla se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice; diclorometano/metanol 90:10).

Rendimiento: 93%

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 236$

Valor de R_t : 0,78 min método B

10 (c) Hidrobromuro de 6-amino-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Una mezcla de 110 mg (0,47 mmol) de éster metílico del ácido (1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-carbámico, 2,0 ml de HBr al 33% en ácido acético glacial y 2,0 ml de ácido acético glacial se calientan durante 1,5 h hasta ebullición. A continuación se concentra la mezcla al vacío, se mezcla con agua y la fase acuosa se separa y se liofiliza.

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 177$

Valor de R_t : 0,28 min método B

20 (d) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH (mezcla de diastereómeros)

Una mezcla de 100 mg de hidrobromuro de 6-amino-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina, 90 mg (0,30 mmol) de ácido (2R,4R)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico y 0,25 ml de trietilamina en 5 ml de THF se mezcla lentamente con 0,71 ml de cicloanhídrido del ácido propanfosfónico al 50% en acetato de etilo y se calienta durante 3 h hasta 75 °C. A continuación se concentra la mezcla de reacción al vacío, se acidifica con TFA y se purifica por cromatografía.

Valor de R_t : 1,13 min (método B)

$C_{24}H_{29}ClN_4O_3$ (456,97) x CF_3CO_2H

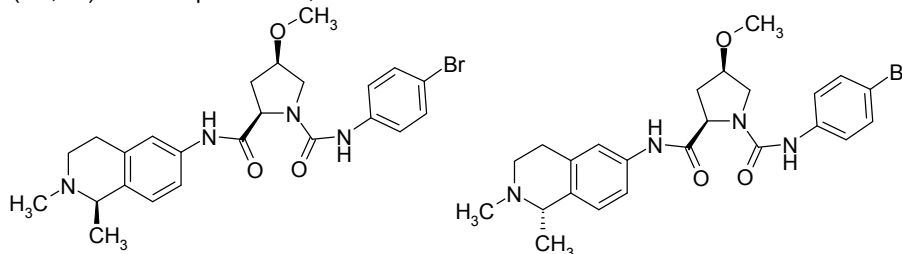
Espectro de masa: $(M+H)^+ = 457/459$ (isótopo de cloro)

30

Ejemplos 15 y 16

1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(R)-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico y 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(S)-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

35



Análogamente al Ejemplo 14 se pueden preparar los dos estereoisómeros puros. Para ello, se separa hidrobromuro de 6-amino-1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina por cromatografía preparativa en columna con fase estacionaria quiral en los enantiómeros (DAICEL OJ-H, 250 mm x 20 mm, 5 μ M, hexano + 0,2% ciclohexilamina/isopropanol 60/40, velocidad de flujo 15 ml/min, enantiómero 1 valor R_t : 9,2 min; enantiómero 2 valor R_t : 14,1 min) y a continuación se hacen reaccionar los distintos enantiómeros correspondientemente a la secuencia de reacción descrita en el Ejemplo 14 en los compuestos del título.

40

Diastereómero 1

45 Valor de R_t : 1,20 min (método B)

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$ (501,42) x CF_3CO_2H

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopo de bromo)

Diastereómero 2

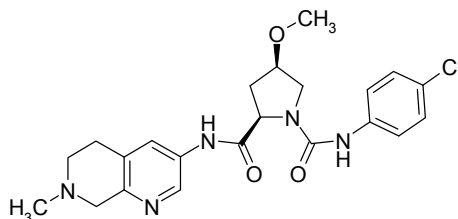
50 Valor de R_t : 1,19 min (método B)

$C_{24}H_{29}BrN_4O_3$ (501,42) x CF_3CO_2H

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopo de bromo)

Ejemplo 52

1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico



5 (a) 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina

Una mezcla de 400 mg (2,0 mmol) de 1-metil-3,5-dinitro-piridona, 300 mg de 1-metil-piperidin-3-ona y 15 ml de amoníaco 2 M en metanol se calientan durante 20 h hasta 60 °C. Se concentra y se purifica por cromatografía (gel de sílice, CH₂Cl₂/MeOH 98/2).

10 Rendimiento: 15%

Valor de R_f: 0,25 min (método B)

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 194

15 (b) 2-metil-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina

Una mezcla de 75 mg (0,311 mmol) de 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina, 50 mg de níquel Raney y 10 ml de metanol se reduce a 3 bar de presión de hidrógeno durante 4 h. A continuación se filtra y se concentra.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_f: 0,1 (gel de sílice; CH₂Cl₂/metanol 9/1)

20 Espectro de masa: (M+H)⁺ = 164

(c) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF₃COOH

25 Se obtiene el compuesto del título a partir de 2-metil-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina análogamente al Ejemplo 14 d.

Valor de R_f: 1,03 min (método B)

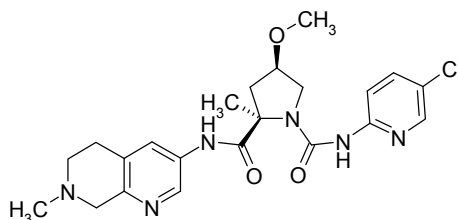
C₂₂H₂₆ClN₅O₃ (443,93) x CF₃CO₂H

Espectro de masa: (M+H)⁺ = 444/446 (isótopo de cloro)

30

Ejemplo 53

1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico



35 Se obtiene el compuesto del título a partir de 2-metil-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina análogamente al Ejemplo 6 a, 6b, 6c.

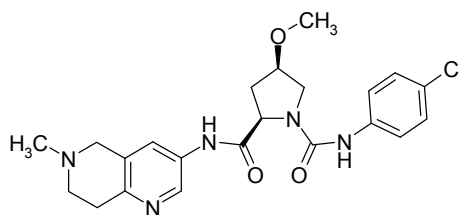
Valor de R_f: 0,96 min (método B)

C₂₂H₂₇ClN₆O₃ (458,94) x CF₃CO₂H

40 Espectro de masa: (M+H)⁺ = 459/461 (isótopo de cloro)

Ejemplo 54

45 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-5-aza-isoquinolin-7-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF₃COOH



2-metil-7-amino-1,2,3,4-tetrahidro-5-aza-isoquinolina se preparó análogamente al Ejemplo 52 a y 52b a partir de 1-metil-3,5-dinitro-piridona y 1-metil-piperidin-4-ona y se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 14 d en el compuesto del título.

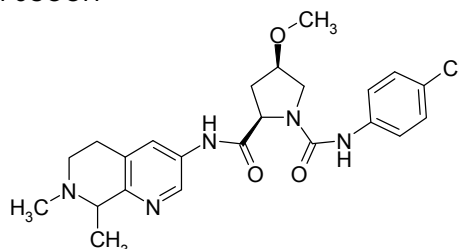
5 Valor de R_t : 0,99 min (método B)

$C_{22}H_{26}ClN_5O_3$ (458,94) x CF_3CO_2H

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 444/446$ (isótopo de cloro)

Ejemplo 55

10 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH



15 1,2-dimetil-6-amino-1,2,3,4-tetrahidro-8-aza-isoquinolina se preparó análogamente al Ejemplo 52 a a partir de 1-metil-3,5-dinitro-piridona y 1-butoxicarbonil-piperidin-2-metil-3-ona, posterior separación del butoxicarbonilo con TFA, reacción de Leukart-Wallach de acuerdo con el Ejemplo 11b y reducción del grupo nitro análogamente al Ejemplo 52b y se hizo reaccionar de acuerdo con el Ejemplo 14 d en el compuesto del título.

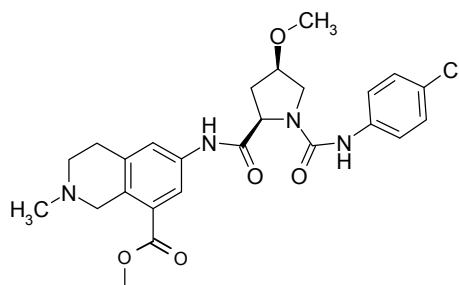
Valor de R_t : 1,07 min (método B)

$C_{22}H_{28}ClN_5O_3$ (457,96) x CF_3CO_2H

20 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 458/460$ (isótopo de cloro)

Ejemplo 56

25 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxicarbonil-isoquinolin-6-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico



(a) 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxicarbonil-isoquinolina

2-butoxicarbonil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxicarbonil-isoquinolina se desprotege con HCl metanólico y se metila a continuación de acuerdo con el Ejemplo 11b.

Valor de R_t : 0,84 min (método B)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 206$

(b) 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxicarbonil-isoquinolina y regioisómeros

Una mezcla de 1,04 g (5,0 mmol) de 2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-8-metoxicarbonil-isoquinolina y ácido sulfúrico se mezcla lentamente a $-7^\circ C$ con 0,57 g de nitrato de potasio, se agita durante 15 min a $-7^\circ C$ y durante 1 h a temperatura ambiente. A continuación se vierte lentamente en agua helada, se alcaliniza con NaOH. Los cristales producidos se filtran y se secan. Se obtiene una mezcla de regioisómeros.

Valor de R_t : 0,87 min (método B)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 251$

(c) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxicarbonil-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico

5 Se obtiene el compuesto del título a partir de 2-metil-6-nitro-1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxicarbonil-isoquinolina (en mezcla con regioisómeros) por reducción del grupo nitro con Pd/carbón y posterior acoplamiento de amida de 2-metil-6-amino-1,2,3,4-tetrahydro-8-metoxicarbonil-isoquinolina de acuerdo con el Ejemplo 14 d.

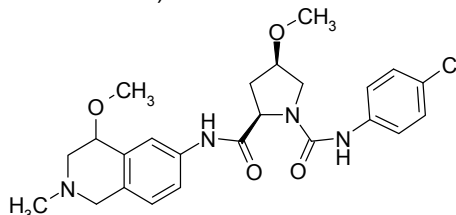
Valor de R_t : 1,18 min (método B)

10 $C_{16}H_{23}N_3O_2$ (500,98) x CF_3CO_2H

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 501/503$ (isótopo de cloro)

Ejemplo 57

15 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-4-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (mezcla isomérica)



(a) N-metil-N-(4-nitrofenilmetil)-2,2-dimetoxietilamina

20 Una mezcla de 1,56 g de N-metil-N-(4-nitrofenil)amina en 40 ml de THF se combina con 2,85 ml de una solución al 45% de 2,2-dimetoxiacetaldehído en éter terc.-butilmetílico. Luego se añaden 24 mg de p-TsOHx H₂O y 1,12 ml de ácido acético glacial y se agita durante 2 h. A continuación se añaden en porciones 1,81 g de cianoborhidruro de sodio y se agita durante otras 2 h. A la mezcla se añaden 5 ml de agua, luego se concentra hasta aprox. el 30% del volumen, el residuo se mezcla con agua y se extrae 3 x con EtOAc. Las fases orgánicas combinadas se secan con Na₂SO₄, se concentran y el producto crudo se purifica por cromatografía (Alox; éter de petróleo/EtOAc 8/2 -> 7/3).

25 Valor de R_t : 2,2 min (método D)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 255$

(b) 6-nitro-4-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina

30 Una mezcla de 0,83 g de N-metil-N-(4-nitrofenilmetil)-2,2-dimetoxietilamina y 3,0 ml de ácido trifluorometansulfónico se prepara en baño de enfriamiento de hielo seco/etanol, se lleva lentamente hasta temperatura ambiente y se agita durante 18 h. Luego se vierte en agua helada, se alcaliniza con NaOH 2 N, se extrae 3 x con EtOAc, las fases orgánicas se secan con Na₂SO₄, se concentran y se purifican por varias cromatografías.

Valor de R_t : 1,7 min (método D)

35 Espectro de masa: $(M+H)^+ = 223$

(c) 6-amino-4-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina

40 Una mezcla de 70 mg de 6-nitro-4-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina, 25 mg de Pd/carbón y 5,0 ml de MeOH se hidrogenan durante 9 h a 3 bar de presión de hidrógeno. A continuación se filtra y se concentra.

Rendimiento: cuantitativo

Valor R_t : 0,75 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 193$

45 (d) 1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(2-metil-4-metoxi-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico (mezcla isomérica)

El compuesto del título se prepara a partir de 6-amino-4-metoxi-2-metil-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolina y ácido (2R,4R)-1-(4-cloro-fenilcarbamoil)-4-metoxipirrolidin-2-carboxílico de acuerdo con el Ejemplo 4 e.

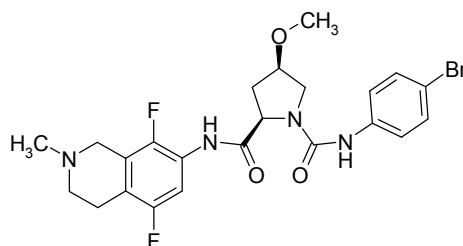
50 Valor de R_t : 2,8 min (método D)

$C_{24}H_{29}ClN_4O_4$ (472,96) x HCO_2H

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 473/475$ (isótopo de cloro)

Ejemplo 58

55 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(2-metil-5,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahydro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x $HCOOH$



(a) 2-metil-5,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

El compuesto del título se prepara a partir de 5,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina de acuerdo con el Ejemplo 11b.

Valor de R_t : 1,6 min (método D)

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 184$

(b) 2-metil-5,8-difluoro-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina

Una mezcla helada de 0,94 g (5,1 mmol) de 2-metil-5,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina y 2,8 ml de H_2SO_4 concentrado se combinan lentamente con 0,36 ml de ácido nítrico al 65%. Luego se agita durante 2,5 h bajo enfriamiento con hielo y la mezcla se vierte luego en agua helada. Se alcaliniza con NaOH, se extrae 3 x con EtOAc, las fases orgánicas se secan con Na_2SO_4 , se filtran y se concentran.

Espectro de masa: $(M+H)^+ = 229$

(c) 1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-[(2-metil-5,8-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH

El compuesto del título se prepara a partir de 2-metil-5,8-difluoro-7-nitro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolina análogamente a la secuencia de síntesis 52b, 14d en el compuesto del título.

Valor R_f : 0,25 (gel de sílice; diclorometano/etanol/amoníaco = 95:5:0,5).

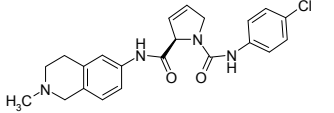
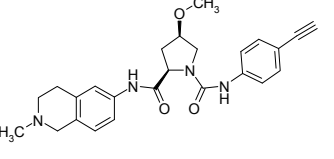
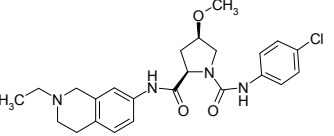
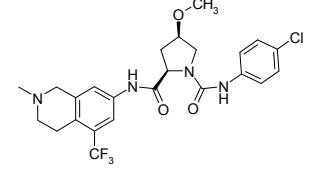
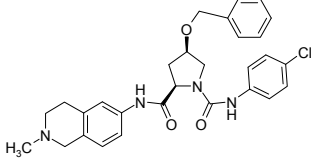
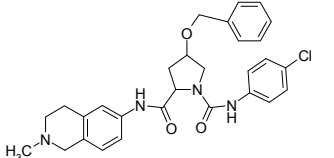
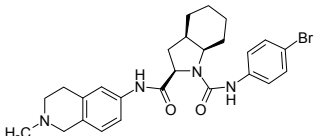
$C_{23}H_{25}BrF_2N_4O_3$ (523,36) x HCO_2H

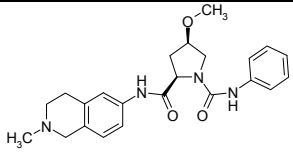
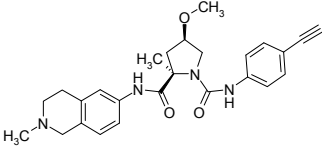
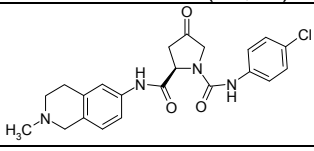
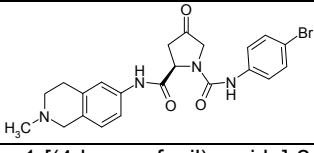
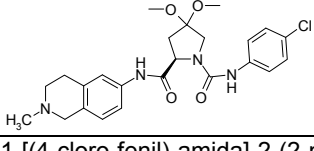
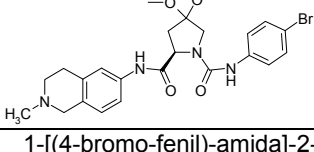
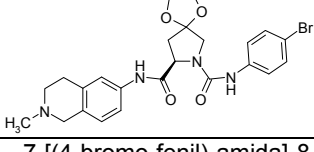
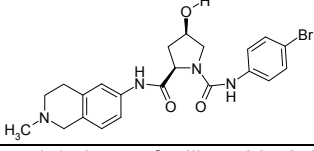
Espectro de masa: $(M+H)^+ = 523/525$ (isótopo de bromo)

Análogamente a las etapas de síntesis anteriores o análogamente a las vías de síntesis de la literatura, se pueden preparar los siguientes compuestos a partir de anilinas o derivados de prolina conocidas de la literatura o que se pueden preparar análogamente a vías de síntesis conocidas en la literatura:

Ej. Fórmula	estructural	Rendi-miento última etapa	Pico(s) de masas	DC/HPLC
17		11%	$(M-H)^- = 470/472$ (isótopo de cloro)	Valor de R_t : 2,65 min método C
18		68%	$(M-H)^- = 457/459$ (isótopo de cloro)	Valor de R_t : 1,12 min Método B
Ej. Fórmula	estructural	Rendi-miento última etapa	Pico(s) de masas	DC/HPLC
				1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-[(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida] del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH , mezcla de estereoisómeros

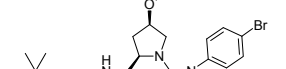
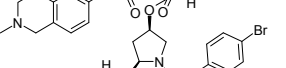
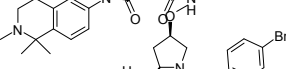
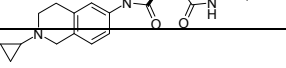
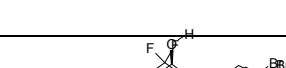
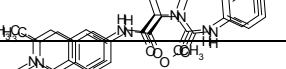
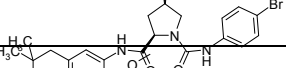
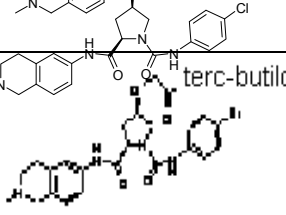
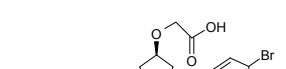
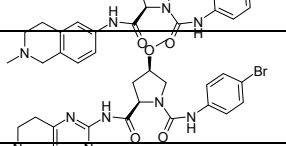
19		33%	(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 0,99 min Método B
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH, mezcla de estereoisómeros			
20		18%	(M+H) ⁺ = 447	Valor de R _i : 1,11 min Método B
	1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH, mezcla de estereoisómeros			
21		5%	(M+H) ⁺ = 472/474 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 1,11 min Método B
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH, mezcla de estereoisómeros			
22		4%	(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopo de cloro)	
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(1,2-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH, mezcla de estereoisómeros			
Ej. F	órmula estructural	Rendi-miento última etapa	Pico(s) de masas	DC/HPLC
23		8%	(M+H) ⁺ = 458/460 (isótopo de cloro)	Valor R _i : 0,72; gel de sílice:CH ₂ Cl ₂ /Et OH /NH ₄ OH = 80/20/2
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2,3-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico, estereoisómero 1			
24		18%	(M+H) ⁺ = 488/490 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 0,96 min Método B
	1-[(5-bromo-piridin-2-il)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
25		70%	(M+H) ⁺ = 487/489 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 1,13 min Método B

	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
26		54%	(M+H) ⁺ = 411/413 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 1,12 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-3,4-deshidropirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH			
27		16%	(M+H) ⁺ = 433	Valor de R _i : 1,09 min Método B
	1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH			
28		25%	(M+H) ⁺ = 457/459 (isótopo de cloro)	
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-etil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
29		5%	(M+H) ⁺ = 511/513 (isótopo de cloro)	Valor R _i : 0,75; gel de sílice:CH ₂ Cl ₂ /Et OH /NH ₄ OH = 80/20/2
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-5-trifluorometil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH			
30		31%	(M+H) ⁺ = 519/521 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 1,36 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-benciloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			
31		33%	(M+H) ⁺ = 519/521 (isótopo de cloro)	Valor de R _i : 1,44 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 4-benciloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico, estereoisómero del Ejemplo 30			
32		7%	(M+H) ⁺ = 511/513 (isótopos de bromo)	Valor de R _i : 1,40 min Método B
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,3aR, 8aR)-octahidro-ciclohepta[b]pirrol-1,2-dicarboxílico			

33		42%	$(M+H)^+ = 409$	Valor de R_t : 1,01 min Método B
	1-fenilamida-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH			
34		31%	$(M+H)^+ = 447$	Valor de R_t : 1,01 min Método B
	1-[(4-etinil-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			
35		9%	$(M+H)^+ = 427/429$ (isótopo de cloro)	Valor de R_t : 1,09 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			
36		9%	$(M+H)^+ = 471/473$ (isótopos de bromo)	Valor de R_t : 1,12 min Método B
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-4-oxo-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			
37		3%	$(M+H)^+ = 473/475$ (isótopo de cloro)	Valor de R_t : 1,17 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-4,4-dimetiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH			
38		5%	$(M+H)^+ = 517/519$ (isótopos de bromo)	Valor de R_t : 1,21 min Método B
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R)-4,4-dimetiloxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF_3COOH			
39		31%	$(M+H)^+ = 515/517$ (isótopos de bromo)	Valor R_t : 0,17; gel de sílice: $CH_2Cl_2/EtOH/NH_4OH = 90/10/1$
	7-[(4-bromo-fenil)-amida]-8-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (8R)-1,4-dioxa-7-aza-espiro[4,4]nonan-7,8-dicarboxílicox $HCOOH$			
40		64%	$(M-H)^- = 471/473$ (isótopo de bromo)	Valor R_t : 0,49 (RP-8; metanol/solución al 5% de NaCl = 6:4)
	1-(4-bromofenil)-amida-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-hidroxi-pirrolidin-1,2-dicarboxílico			

41		52%	(M+H) ⁺ = 523/525 (isótopo de cloro)	Valor de R _t : 1,27 min Método B
1-(4-clorofenil)-amida-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-(4-fluorofenilo)-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x CF ₃ COOH				
42		32%	(M+H) ⁺ = 545/547 (isótopos de bromo)	
1-(4-bromofenil)-amid-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (rac)-2-bencilpirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				
43		39%	(M+H) ⁺ = 469/471 (isótopos de bromo)	Valor R _t : 0,12 (RP-8; metanol/solució n al 5% de NaCl = 6:4)
3-(4-bromofenil)amida-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido 3-azabicyclo[3,1,0]hexan-2,3-dicarboxílico x HCOOH (mezcla estereoisomérica)				
44		31%	(M+H) ⁺ = 501/503 (isótopos de bromo)	Valor de R _t : 3,0 min método D
1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				
45		30%	(M+H) ⁺ = 519/521 (isótopos de bromo)	Valor de R _t : 3,1 min método D
1-[(3-fluoro-4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				
46		25%	(M+H) ⁺ = 475/477 (isótopo de cloro)	Valor de R _t : 3,1 min método D
1-[(3-fluoro-4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxi-2-metil-pirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				
47		42%	(M+H) ⁺ = 461/463 (isótopo de cloro)	Valor R _t : 0,60; gel de sílice:CH ₂ Cl ₂ /Et OH /NH ₄ OH = 80/20/2
1-[(3-fluoro-4-cloro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				
48		50%	(M-H) ⁻ = 503/505 (isótopo de bromo)	Valor R _t : 0,62; gel de sílice:CH ₂ Cl ₂ /Et OH /NH ₄ OH = 80/20/2
1-[(3-fluoro-4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH				

49		61%	(M+H) ⁺ = 427	Valor R _f : 0,52 (RP-8; metanol/solució n al 5% de NaCl = 6:4)
	1-[(4-fluoro-fenil)-amida]-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH			
50		9%	(M+H) ⁺ = 505/507 (isótopos de bromo)	Valor de R _f : 3,1 min método D
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2-metil-7-fluoro-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH			
51		23%	(M-H) ⁻ = 457/459 (isótopo de cloro)	Valor de R _f : 2,67 min método D
	1-(4-clorofenil)-amid-2-metil-2-(2-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH			
59		32%	(M+H) ⁺ = 515/517 (isótopos de bromo)	Valor R _f : 0,42 (RP-8; metanol/solució n al 5% de NaCl = 6:4)
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(1,1,3-trimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico x HCOOH			
60		27%	(M+H) ⁺ = 464/466 (isótopo de cloro)	Valor de R _f : 1,64 min Método B
	1-[(4-cloro-fenil)-amida]-2-(2,2-difluoro-1,2,3,4-tetrahidro-naftalin-7-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
61				
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
62				
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(2,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
63				
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(3-metil-1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
64				
	1-[(5-cloro-piridin-2-il)-amida]-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
65				
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			
66				
	1-[(4-bromo-fenil)-amida]-2-(1,2,3,4-tetrahidro-isoquinolin-6-il)-amida del ácido (2R,4R)-4-metoxipirrolidin-1,2-dicarboxílico			

67				
68				
69				
70				
71				
72				
73				
74			(M+H) ⁺ = 587/589 (isótopos de bromo)	
75				
76				

Los siguientes Ejemplos describen la preparación de formas de aplicación farmacéuticas que como principio activo contienen un compuesto arbitrario de la fórmula general I.

5 Ejemplo A

Ampolla seca con 75 mg de principio activo por cada 10 ml

Composición:

10 principio activo 75,0 mg
manitol 50,0 mg
agua para fines de inyección hasta 10,0 ml

15 Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza. La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

20 Ejemplo B

Ampolla seca con 35 mg de principio activo por cada 2 ml

Composición:

25 principio activo 35,0 mg
manitol 100,0 mg
agua para fines de inyección hasta 2,0 ml

Preparación:

El principio activo y manitol se disuelven en agua. Después de envasar, se liofiliza.
La disolución para formar la solución lista para ser usada se efectúa con agua para fines de inyección.

Ejemplo C

5

Comprimido con 50 mg de principio activo

Composición:

10	(1) principio activo	50,0 mg
	(2) lactosa	98,0 mg
	(3) almidón de maíz	50,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	15,0 mg
	(5) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
15		215,0 mg

Preparación:

20 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.
Diámetro de los comprimidos: 9 mm.

Ejemplo D

25 Comprimido con 350 mg de principio activo

Composición:

30	(1) principio activo	350,0 mg
	(2) lactosa	136,0 mg
	(3) almidón de maíz	80,0 mg
	(4) polivinilpirrolidona	30,0 mg
	(5) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
35		600,0 mg

Preparación:

40 (1), (2) y (3) se mezclan y se granulan con una solución acuosa de (4). Al granulado secado se añade (5) por mezcladura. A partir de esta mezcla se prensan comprimidos, biplanos y con faceta por ambas caras y muesca parcial en una cara.
Diámetro de los comprimidos: 12 mm.

Ejemplo E

45 Cápsulas con 50 mg de principio activo

Composición:

50	(1) principio activo	50,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	58,0 mg
	(3) lactosa pulverizada	50,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>2,0 mg</u>
		160,0 mg

Preparación:

55 (1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de gelatina dura del tamaño 3.

60

Ejemplo F

Cápsulas con 350 mg de principio activo

ES 2 395 538 T3

Composición:

	(1) principio activo	350,0 mg
	(2) almidón de maíz secado	46,0 mg
5	(3) lactosa pulverizada	30,0 mg
	(4) estearato de magnesio	<u>4,0 mg</u>
		430,0 mg

Preparación:

10 (1) se mezcla triturando con (3). Esta mezcla triturada se añade a la mezcla a base de (2) y (4) bajo intensa mezcladura.

Esta mezcla de polvos se envasa en una máquina para el envasado de cápsulas en cápsulas enchufables de

15 gelatina dura del tamaño 0.

Ejemplo G

Supositorios con 100 mg de principio activo

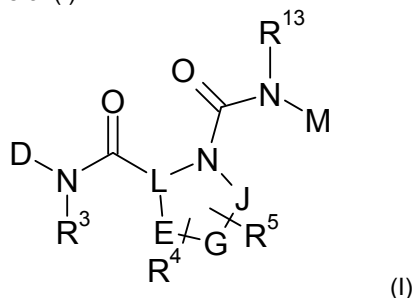
20	1 supositorio contiene:	
	principio activo	100,0 mg
	polietilenglicol (P.M. 1500)	600,0 mg
	polietilenglicol (P.M. 6000)	460,0 mg
	monoestearato de polietilensorbitan	<u>840,0 mg</u>
25		2000,0 mg

Preparación:

30 El polietilenglicol se funde junto con monoestearato de polietilensorbitan. A 40 °C la sustancia activa molida se dispersa homogéneamente en la masa fundida. Se enfría hasta 38 °C y se vierte en moldes para supositorios débilmente enfriados previamente.

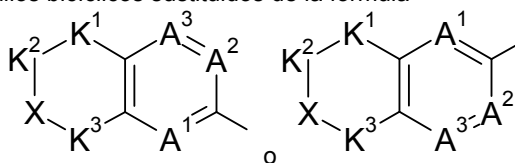
REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula general (I)



en la que

5 D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula



donde significa

K¹

10 un enlace, o un grupo -CH₂-, -CHR^{7a}-, -CR^{7b}R^{7c}- o -C(O)-, y en donde

R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

en cada caso, de modo independiente entre sí, significa un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalqueniil C₃₋₅-imino, alquil C₁₋₅-carbonilamino,

15 un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅, amino-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅ o un grupo cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,

20 en donde no al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, excepto que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o

R^{7a} significa un grupo fenilo sustituido con flúor, cloro, bromo, metilo, metoxi, amino o nitro o heteroarilo monocíclico, o

25 dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros o un anillo ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina, tietano, tetrahydrofurano, pirrolidina, tetrahydrotiofeno, tetrahydropirano, piperidina, pentametilensulfuro, hexametilenoimina, 1,3-dioxolano, 1,4-dioxano, hexahidropiridazina, piperazina, tiomorfolina, morfolina, 2-imidazolidinona, 2-oxazolidinona, tetrahydro-2(1H)-pirimidinona o [1,3]oxazinan-2-ona,

30 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de flúor, y/o

35 en el que un grupo -CH₂, junto a un átomo de N, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un sulfóxido o grupo sulfona,

K² y K³,

40 en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂-, -CHR^{8a}-, -CR^{8b}R^{8c}- o un grupo -C(O)-, en donde

R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

45 en cada caso, de modo independiente entre sí, significa un grupo alquilo C₁₋₅, que puede estar sustituido con 1-3 átomos de flúor, un grupo hidroxilo-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxi-alquilo C₁₋₅, amino-alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-amino-alquilo C₁₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-amino-alquilo C₁₋₅, cicloalquilen C₄₋₇-imino-alquilo C₁₋₅, carboxi-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₀₋₅, aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, alquil C₁₋₅-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonil-alquilo C₀₋₅ o un grupo cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonil-alquilo C₀₋₅,

50 o dos radicales R^{8b}/R^{8c}, junto con el átomo de carbono del anillo, pueden formar un carbociclo saturado de 3, 4, 5, 6 ó 7 miembros, o un anillo de ciclopenteno, ciclohexeno, oxetano, azetidina,

tietano, tetrahidrofurano, pirrolidina, tetrahidrotiofeno, tetrahidropirano, piperidina, sulfuro de pentametileno, hexametenimino, hexahidropiridazina, tetrahidro-2(1H)-pirimidinona, [1,3]oxazinan-2-ona,

5 en donde sus grupos metileno pueden estar sustituidos con 1-2 grupos alquilo C₁₋₃ o CF₃, y/o

sus grupos metileno, en la medida en que no estén unidos a un heteroátomo, pueden estar sustituidos con 1-2 átomos de flúor, y/o

en el que un grupo -CH₂, junto a un átomo de nitrógeno, puede estar reemplazado por un grupo -CO, y/o

10 sus grupos imino pueden estar sustituidos en cada caso con un grupo alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo, y/o

en el que el átomo de azufre puede estar oxidado en un grupo sulfóxido o sulfona,

con la condición de que esté excluido un heteroátomo incorporado por R^{8b} o R^{8c} no pueda ser separado por sólo un átomo de carbono de X en la fórmula (I), y

15 pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c}, y

X significa un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo CF₂, sulfeno, sulfona grupo NR¹, en el que

20 R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino, un grupo alquil C₁₋₅, alquencil C₂₋₅-CH₂-, alquencil C₂₋₅-CH₂-, cicloalquilo C₃₋₆, cicloalquencil C₄₋₆, oxetan-3-ilo, tetrahidrofuran-3-ilo, bencilo, alquil C₁₋₅-carbonilo, trifluorometilcarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-carbonilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, cicloalquil C₃₋₆-sulfonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, cicloalquencil C₄₋₇-iminocarbonilo,

25 en donde los grupos metileno y metilo que se hallan en los grupos mencionados con anterioridad pueden estar adicionalmente sustituidos con un grupo alquilo C₁₋₃, carboxi, alcoxi C₁₋₅-carbonilo,

o con un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, dialquil C₁₋₅-amino o cicloalquencil C₄₋₇-imino,

30 siempre que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos a un heteroátomo del grupo O, N o S, y/o uno a tres átomos de hidrógeno pueden estar reemplazados por átomos de flúor, siempre que los grupos metileno o metilo no estén directamente unidos a un heteroátomo del grupo O, N o S,

y en el que

35 A¹ significa N o CR¹⁰,

A² significa N o CR¹¹,

A³ significa N o CR¹²,

en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro,

40 significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C₁₋₅, CF₃, alquencil C₂₋₅, alquencil C₂₋₅, ciano, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, hidroxilo, alquil C₁₋₃-oxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino o cicloalquencil C₄₋₇-imino y

-L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C o -C-C=C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, y

R³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, y

45 R⁴ significa un átomo de hidrógeno o

un grupo alquilo C₁₋₆, alquencil C₂₋₆ o alquencil C₂₋₆ lineal o ramificado,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alquencil C₂₋₆ o alquencil C₂₋₆ de cadena lineal o ramificada pueden estar reemplazados, eventualmente en su totalidad o en parte, con átomos de flúor, y/o

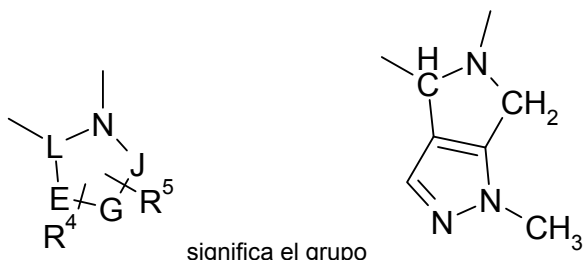
50 en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C₁₋₆, alquencil C₂₋₆ o alquencil C₂₋₆ lineal o ramificado pueden estar sustituidos eventualmente, de modo independiente entre sí, con uno a dos sustituyentes seleccionados de un grupo cicloalquencil C₃₋₅, un grupo nitrilo, hidroxilo o alquil C₁₋₅-oxi, en donde los átomos de hidrógeno del grupo alquil C₁₋₅-oxi pueden estar reemplazados eventualmente total o parcialmente por átomos de flúor, un grupo aliloxi, propargiloxi, benciloxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, alquil C₁₋₅-oxicarboniloxi, carboxi-alquil

55 C₁₋₅-oxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquil C₁₋₅-oxi, mercapto, alquil C₁₋₅-sulfanilo, alquil C₁₋₅-sulfinilo, alquil C₁₋₅-sulfonilo, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, cicloalquencil C₄₋₇-iminocarbonilo, aminosulfonilo, alquil C₁₋₅-aminosulfonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminosulfonilo, cicloalquencil C₄₋₇-iminosulfonilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, alquil C₁₋₅-sulfonilamino, N-(alquil C₁₋₅-sulfonil)-alquil C₁₋₅-amino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, o un grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, en donde los carbociclos y heterociclos antes mencionados en el anillo pueden estar sustituidos en cada caso con 1-4 grupos alquilo C₁₋₃ o alquil C₁₋₃-carbonilo o con 1-2 grupos oxo, y/o

en donde los átomos de hidrógeno de los átomos de carbono sp²-hibridados del grupo alquencil

- C₂₋₆ lineal o ramificado pueden estar eventualmente total o parcialmente reemplazados por átomos de flúor, o un grupo nitrilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, cicloalquil C₃₋₆-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo o un grupo cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, en donde eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con alquilo C₀₋₃, o
- 5 un grupo fenilo, heteroarilo mono- o bicíclico, fenil-alquilo C₁₋₅ o heteroaril-alquilo C₁₋₅ mono- o bicíclico, que puede estar sustituido en la parte del fenilo o heteroarilo eventualmente una a tres veces con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo compuesto por átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, y grupo alquilo C₁₋₅, trifluorometilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquil C₁₋₅-oxicarbonilo,
- 10 y
- cuando -L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C-, R⁴ también puede representar E o G también un átomo de flúor o un grupo hidroxilo, metoxi, alqueno C₃₋₅-oxi, alquini C₃₋₅-oxi, alquil C₂₋₅-oxi, cicloalquil C₃₋₆-oxi, alquil C₁₋₅-aminocarboniloxi, di(alquil C₁₋₅)aminocarboniloxi o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarboniloxi, fenil- alquil C₀₋₃-oxi, heteroaril-alquil C₀₋₃-oxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₄₋₇-imino, acil C₁₋₃-amino, (acil C₁₋₃)alquil C₁₋₃-amino, alquil C₁₋₅-oxicarbonilamino, alquil C₁₋₅-aminocarbonilamino, di(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilamino o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilamino,
- 15 en donde los grupos metilo o metileno existentes en los radicales alquilo o cicloalquilo previamente mencionados pueden estar sustituidos, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado del grupo morfolinilo, tiomorfolinilo, pirrolidinilo, piperidinilo, piperazinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidropiranilo, dimetilaminocarbonilo, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, carboxi, metilo, hidroxilo, metoxio o amino,
- 20 y
- los radicales fenilo o heteroarilo previamente mencionados pueden estar eventualmente sustituidos una a tres veces con sustituyentes iguales o diferentes seleccionados del grupo compuesto por átomos de flúor, cloro, bromo y yodo, y alquilo C₁₋₅, trifluorometilo, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, mono-, di- o trifluorometoxi, carboxi y alquil C₁₋₅-oxicarbonilo,
- 25 con la condición de que esté excluido que dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o que dos átomos formen un enlace -O-O o -S-O,
- 30 y
- R⁵ es un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₅, alqueno C₂₋₅ o alquini C₂₋₅ o un grupo fenil-alquilo C₀₋₅, en donde el grupo alquilo puede estar sustituido con un grupo hidroxilo, metoxi, hidroxicarbonilo o alcoxi C₁₋₅carbonilo,
- 35 o siempre que R⁵ esté unido con E o G también puede representar un grupo hidroxilo o metoxi, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂-, o
- 40 R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes, pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-7 miembros o un carbociclo monoinsaturado de 5-7 miembros,
- 45 en donde uno de los miembros de la cadena de carbonos de este ciclo puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -NH-, -N(alquilo C₁₋₅-), -N(alquil C₁₋₄-carbonilo) o carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o en donde dos miembros directamente adyacentes de la cadena de carbono de estos carbociclos C₄₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH-, -C(O)N(alquilo C₁₋₅-), -S(O)₂NH-, o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅-), y/o
- 50 en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -O-CH₂-CH₂-O-, y/o en donde 1 a 3 átomos de carbono de estos ciclos de 3-7 miembros pueden estar sustituidos eventualmente, de modo independiente entre sí, con uno o dos átomos de flúor o uno o dos grupos alquilo C₁₋₅ o hidroxilo, formiloxi, alquil C₁₋₅-oxi, alquil C₁₋₅-carboniloxi, amino, alquil C₁₋₅-amino, di-(alquil C₁₋₅)-amino, cicloalquilen C₄₋₇-imino, alquil C₁₋₅-carbonilamino, cicloalquil C₃₋₆-carbonilamino, nitrilo, carboxi- alquilo C₁₋₅, alquil C₁₋₅-oxicarbonil-alquilo C₁₋₅, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di-(alquil C₁₋₅)-aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo,
- 55 con la condición de que esté excluido un ciclo de este tipo formado junto con R⁴ y R⁵,
- 60 en el que dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el ciclo estén separados por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

o el fragmento



significa el grupo

R¹³ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅,

M significa un anillo fenilo, tienilo o piridilo eventualmente sustituido con R² y R⁶, en donde

R² representa un átomo de flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo metilo, etilo, vinilo, metoxi, etinilo, ciano o -C(O)NH₂, y

R⁶ representa un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo o un grupo hidroxilo, metoxi, trifluorometoxi, un grupo alquilo C₁₋₃ eventualmente sustituido con átomos de flúor, ciano, amino, o NH₂C(O),

en donde, si no se mencionó de otro modo, por la expresión "grupo heteroarilo", precedentemente mencionada en las definiciones, se ha de entender un grupo heteroarilo monocíclico de 5 ó 6 miembros, en donde

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene uno, dos o tres átomos de nitrógeno, y

el grupo heteroarilo de 5 miembros contiene un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃, un átomo de oxígeno o azufre, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ o un átomo de oxígeno o azufre y, adicionalmente, uno o dos átomos de nitrógeno, o

un grupo imino, eventualmente sustituido con un grupo alquilo C₁₋₃ y tres átomos de nitrógeno,

y, además, a los grupos heteroarilo monocíclicos precedentemente mencionados puede estar condensado, a través de dos átomos de carbono vecinos, un anillo de fenilo eventualmente sustituido con un átomo de flúor, cloro o bromo, un grupo alquilo C₁₋₃, hidroxilo, alquilo C₁₋₃, amino, alquil C₁₋₃-amino, di-(alquil C₁₋₃)-amino o cicloalquilen C₃₋₆-imino,

y la unión se realiza a través de un átomo de nitrógeno o a través de un átomo de carbono de la parte heterocíclica o de un anillo de fenilo condensado,

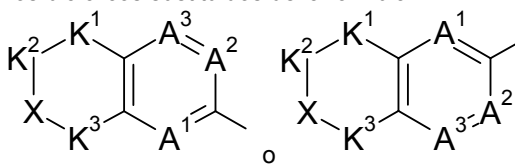
y en donde, si no se mencionó de otra manera, por la expresión "átomo de halógeno" mencionada precedentemente en las definiciones, se ha de entender un átomo del grupo fluoro, cloro, bromo y yodo,

y en donde los grupos alquilo, alquenoilo, alquinoilo y alquilo C₁₋₃ contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, que presentan más de dos átomos de carbono, en la medida en que no se mencione de otro modo, pueden ser de cadena lineal o ramificada y los grupos alquilo en las radicales dialquilados precedentemente mencionados, por ejemplo los grupos dialquilamino, pueden ser iguales o diferentes,

y en donde los átomos de hidrógeno de los grupos metilo o etilo contenidos en las definiciones precedentemente mencionadas, si no se mencionó de otro modo, pueden estar reemplazados, en su totalidad o en parte, por átomos de flúor,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

2. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1, en los cuales
D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula



donde significa

K¹

un grupo -CH₂, -CHR^{7a}, -CR^{7b}R^{7c} o -C(O), y en donde R^{7a}/R^{7b}/R^{7c},

significan cada uno, de modo independiente entre sí, un átomo de flúor, un grupo hidroxilo, alquil C₁₋₅-oxi, alquilo C₁₋₅,

en donde no al mismo tiempo los dos radicales R^{7b}/R^{7c} pueden estar unidos al átomo de carbono del anillo a través de un heteroátomo, excepto que -C(R^{7b}R^{7c})- corresponda a un grupo -CF₂, o

dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo de 3 miembros y

K² y K³,

en cada caso independientemente uno de otro, significan un grupo -CH₂, -CHR^{8a}, -CR^{8b}R^{8c} o un grupo -C(O), en donde

R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₅,

y/o

dos radicales R^{8b}/R^{8c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros

y

5 pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a} , R^{7b} , R^{7c} , R^{8a} , R^{8b} y R^{8c} , y

X significa un átomo de oxígeno o de azufre, un grupo sulfeno, sulfona, $-CF_2$

NR^1 , en el que

10 R^1 significa un átomo de hidrógeno o un grupo hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, amino, alquil C_{1-3} -amino, di-(alquil C_{1-3})-amino, alquilo C_{1-5} , alquenil $C_{2-5}-CH_2-$, alquinil $C_{2-5}-CH_2-$ o cicloalquilo C_{3-6} ,

y en el que

A^1 significa N o CR^{10} ,

A^2 significa N o CR^{11} ,

15 A^3 significa N o CR^{12} ,

en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

significan un átomo de hidrógeno, flúor, cloro, bromo o yodo, o un grupo alquilo C_{1-5} , CF_3 , ciano, carboxi, alquil C_{1-5} -oxicarbonilo, hidroxilo, alquil C_{1-3} -oxi, CF_3O , CHF_2O , CH_2FO , amino, alquil C_{1-5} -amino, di-(alquil C_{1-5})-amino o cicloalquilen C_{4-7} -imino,

20 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

3. Compuestos de la fórmula general (I) según la reivindicación 1 ó 2, en los cuales

X significa un grupo NR^1 , en el que

R^1 significa un átomo de hidrógeno o un alquilo C_{1-5} , alilo o ciclopropilo, y

25 A^1 significa CR^{10} ,

A^2 significa CR^{11} ,

A^3 significa N o CR^{12} ,

en donde R^{10} , R^{11} y R^{12} , en cada caso independientemente uno de otro,

30 significa un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo metilo, CF_3 , ciano-, carboxi, alquil C_{1-5} -oxicarbonilo, hidroxilo, metoxi, CF_3O , CHF_2O , CH_2FO ,

sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

4. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en los que

R^4 significa un átomo de hidrógeno o

35 un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado,

en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado pueden estar reemplazados eventualmente total o parcialmente por átomos de flúor, y/o

40 en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo del grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado pueden estar eventualmente sustituidos, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxilo, alquil C_{1-5} -oxi, carboxi, alquil C_{1-5} -oxicarbonilo, aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonilo, amino, alquil C_{1-5} -amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, alquil C_{1-5} -carbonilamino, alquil C_{1-5} -sulfonilamino, N-(alquil C_{1-5} -sulfonil)-alquil C_{1-5} -amino, cicloalquil C_{3-6} -carbonilamino, o

45 un grupo nitrilo, carboxi, aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -aminocarbonilo, cicloalquil C_{3-6} -aminocarbonilo, di-(alquil C_{1-5})-aminocarbonilo, alquil C_{1-5} -oxicarbonilo o un grupo cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonilo, en donde eventualmente un grupo metileno puede estar reemplazado por un átomo de oxígeno, azufre o nitrógeno sustituido con alquilo C_{0-3} y

50 cuando -L-E-G-J- significa un grupo $-C-C-C-C$, R^4 en E o G también puede representar un átomo de flúor o un grupo hidroxilo, metoxi, alquenil C_{3-5} -oxi, alquinil C_{3-5} -oxi, alquil C_{2-5} -oxi, cicloalquil C_{3-6} -oxi, alquil C_{1-5} -aminocarboniloxi, di(alquil C_{1-5})aminocarboniloxi o cicloalquilen C_{4-7} -iminocarboniloxi, fenil-alquil C_{0-2} -oxi, que puede estar sustituido en el anillo fenilo con 1-2 átomos de flúor o grupos metoxi, un grupo amino, alquil C_{1-5} -amino, di-(alquil C_{1-5})-amino, cicloalquilen C_{4-7} -imino, acil C_{1-3} -amino, (acil C_{1-3})-alquil C_{1-3} -amino, alquil C_{1-5} -oxicarbonilamino, alquil C_{1-5} -aminocarbonilamino, di(alquil C_{1-5})aminocarbonilamino o cicloalquilen C_{4-7} -iminocarbonilamino,

55 en donde los grupos metilo o metileno existentes en los radicales alquilo o cicloalquilo antes mencionados pueden estar sustituidos cada uno, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado del grupo dimetilaminocarbonilo, alquil C_{1-5} -oxicarbonilo, carboxi, metilo, hidroxilo, metoxi o amino,

60 con la condición de que esté excluido que

dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un grupo $-CH_2$ eventualmente sustituido, y/o que dos átomos formen un enlace $-O-O$ o $-S-O$,

y

R⁵ puede representar un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅, alilo, propargilo o bencilo, o siempre que R⁵ esté unido con E o G, también un grupo hidroxilo o metoxi o

R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂, o

5 R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes, pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-7 miembros, en donde uno de los miembros de la cadena de carbonos de este ciclo puede estar sustituido con un átomo de oxígeno o de azufre o un grupo -NH-, -N(alquilo C₁₋₅)-, -N(alquil C₁₋₄-carbonilo) o carbonilo, sulfinilo o sulfonilo, y/o

10 en donde dos miembros directamente adyacentes de la cadena de carbono de estos carbociclos C₄₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -C(O)NH, -C(O)N(alquilo C₁₋₅), -S(O)₂NH, o -S(O)₂N(alquilo C₁₋₅), y/o

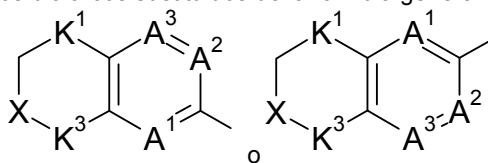
15 en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₇ pueden estar reemplazados por un grupo -O-CH₂-CH₂O, con la condición de que esté excluido un ciclo de este tipo formado junto con R⁴ y R⁵, en el que dos átomos de nitrógeno o un átomo de nitrógeno y uno de oxígeno en el ciclo estén separados por un grupo -CH₂ eventualmente sustituido, y/o en el que dos átomos en el anillo forman un enlace -O-O o -S-O,

20 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4, en los que -L-E-G-J- significa un grupo -C-C-C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, que se definen como en las reivindicaciones 1, 2, 3 ó 4.

25 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

6. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4 ó 5, en los que D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula general



30 donde significa

K¹ un grupo -CH₂, -CHR^{7a}, -CR^{7b}R^{7c} o -C(O), en donde

R^{7a} significa un grupo alquilo C₁₋₂ y

R^{7b}/R^{7c} significan, en cada caso, de modo independiente entre sí, un grupo hidroxilo, metoxi o alquilo C₁₋₃,

35 en donde los dos radicales R^{7b}/R^{7c} no simultáneamente pueden estar unidos a través de un átomo de oxígeno con el átomo de carbono del anillo, o dos radicales R^{7b}/R^{7c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo de 3 miembros,

40 y K² y K³ significan cada uno, de modo independiente entre sí, un grupo -CH₂, -CHR^{8a} o -CR^{8b}R^{8c}, en donde R^{8a}/R^{8b}/R^{8c},

45 en cada caso independientemente uno de otro, significa un grupo alquilo C₁₋₃, y/o dos radicales R^{8b}/R^{8c} junto con el átomo de carbono del anillo pueden formar un carbociclo saturado de 3 miembros

50 y pueden estar presentes en total un máximo de cuatro radicales seleccionados de R^{7a}, R^{7b}, R^{7c}, R^{8a}, R^{8b} y R^{8c},

55 y X significa un grupo NR¹, en el que R¹ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃, alilo o ciclopropilo y

A¹ significa CR¹⁰,

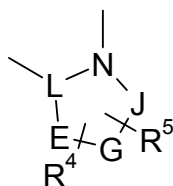
A² significa CR¹¹,

A³ significa CR¹²,

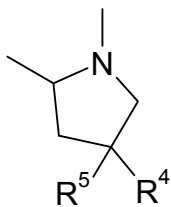
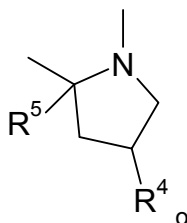
55 en donde R¹⁰, R¹¹ y R¹², en cada caso independientemente uno de otro, significan un átomo de hidrógeno, flúor o cloro, o un grupo metilo, CF₃, hidroxilo, metoxi, CF₃O, CHF₂O, CH₂FO,

60 -L-E-G-J- y R³ significa un grupo -C-C-C-C, que puede estar sustituido con R⁴ y R⁵, y R³ significa un átomo de hidrógeno, y

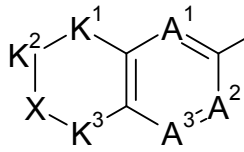
- R⁴ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, en donde los átomos de hidrógeno de los fragmentos de metileno y/o metilo pueden estar sustituidos con un grupos alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado eventualmente, de modo independiente entre sí, con un sustituyente seleccionado de un grupo hidroxil, alquil C₁₋₅-oxi, carboxi, alquil C₁₋₅-oxicarbonilo, o cuando R⁴ está unido a E o G también puede representar un átomo de flúor o un grupo hidroxil, metoxi, alquenil C₃₋₅-oxi, alquil C₂₋₅-oxi, cicloalquil C₃₋₆-oxi, alquil C₁₋₅-aminocarbonilo, di(alquil C₁₋₅)aminocarbonilo o cicloalquilen C₄₋₇-iminocarbonilo, con la condición de que esté excluido que dos heteroátomos del grupo oxígeno y nitrógeno estén separados justamente con un grupo CH₂ eventualmente sustituido,
- y
- R⁵ significa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₅, alilo o bencilo, o siempre que R⁵ esté unido con E o G también puede representar un grupo hidroxil o metoxi, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono, pueden formar junto con el átomo de carbono un grupo -C=O, o un grupo -CF₂-, o
- R⁴ y R⁵ siempre que estén unidos al mismo átomo de carbono o a dos átomos de carbono adyacentes, pueden formar junto con el o con los átomos de carbono un carbociclo de 3-6 miembros, en donde cuatro miembros directamente adyacentes en la cadena de carbonos de estos carbociclos C₅₋₆ pueden estar reemplazados juntos por un grupo -O-CH₂-CH₂O,
- y
- R¹³ significa un átomo de hidrógeno,
- M significa un anillo piridilo sustituido con R² en la posición 4 o con R² en la posición 5, en el que R² representa un átomo de flúor, cloro, bromo, un grupo metoxi o etinilo, y
- R⁶ representa un átomo de hidrógeno o de flúor, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.
7. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5 ó 6, en los que el anillo central



significa



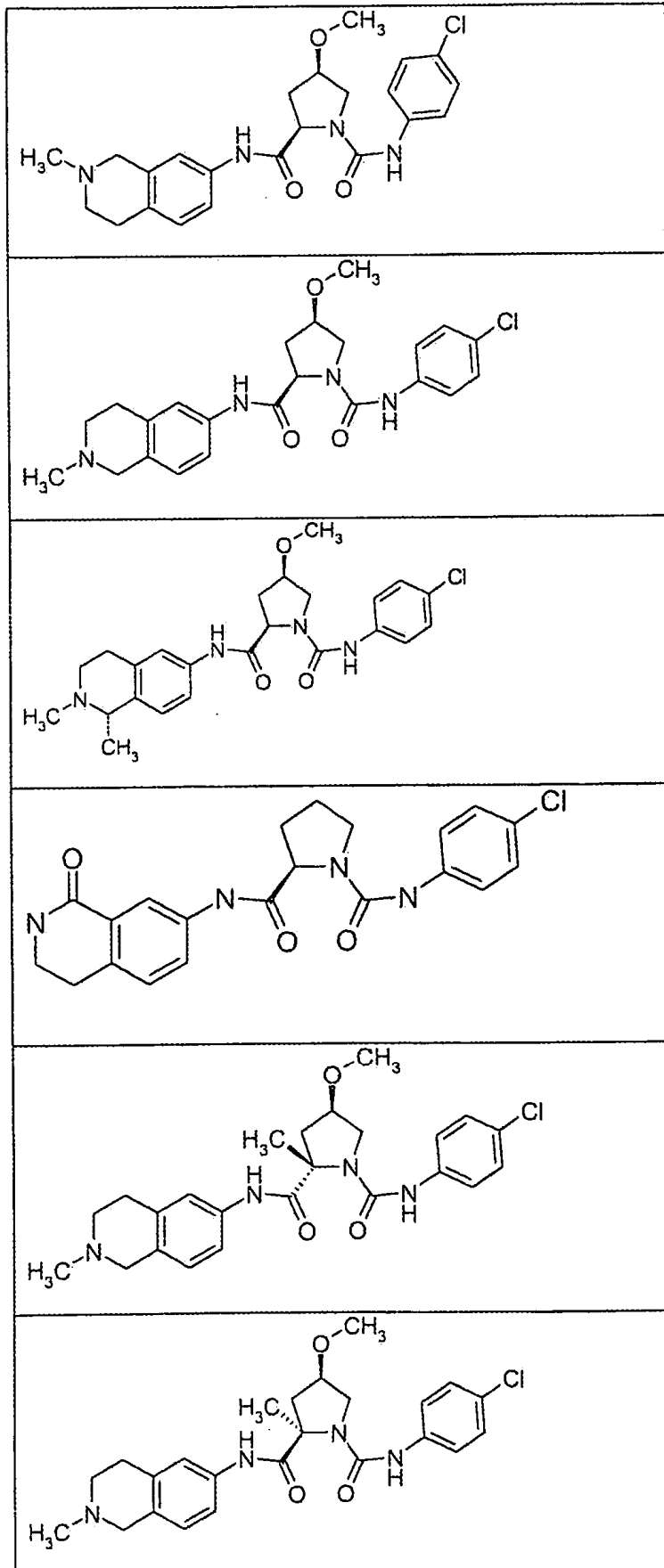
- 35 sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.
8. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6 ó 7, en los que
- D representa un sistema de anillos bicíclicos sustituidos de la fórmula general

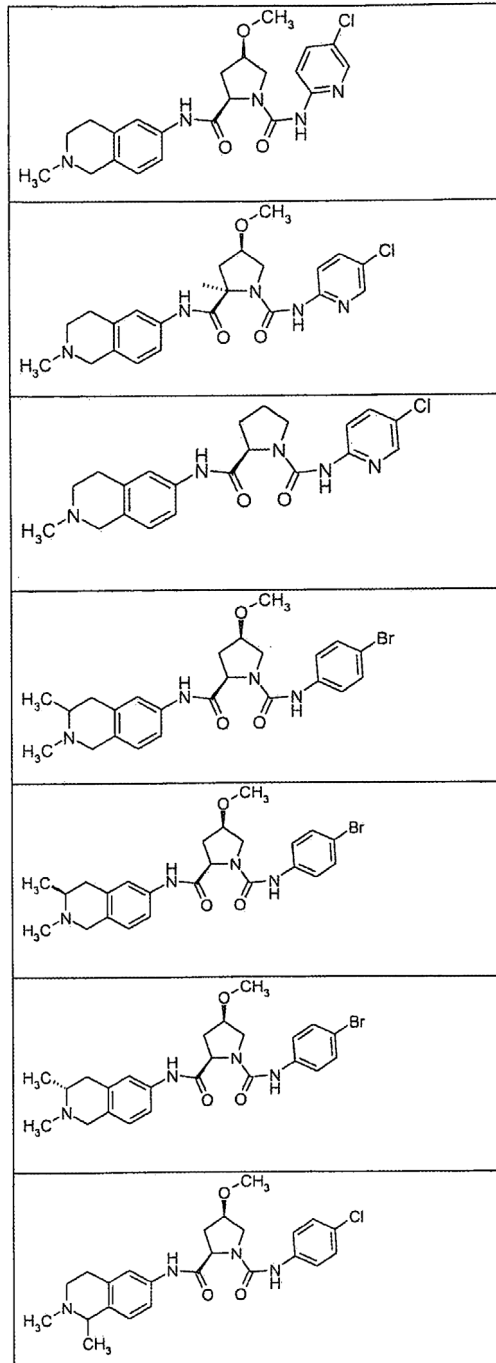


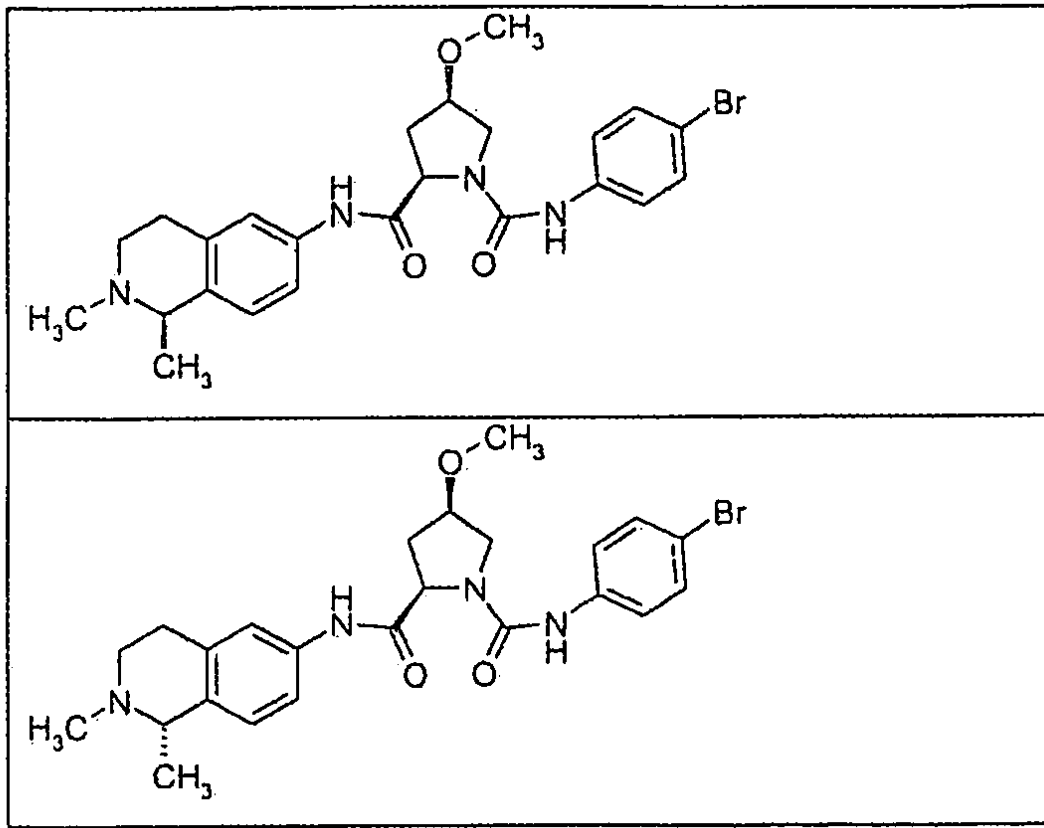
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5 9. Compuestos de la fórmula general (I) de acuerdo con una de las reivindicaciones 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 u 8, que tienen configuración R en los miembros G y L de la cadena del anillo central de 5 miembros, sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

10. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido del grupo consistente en:

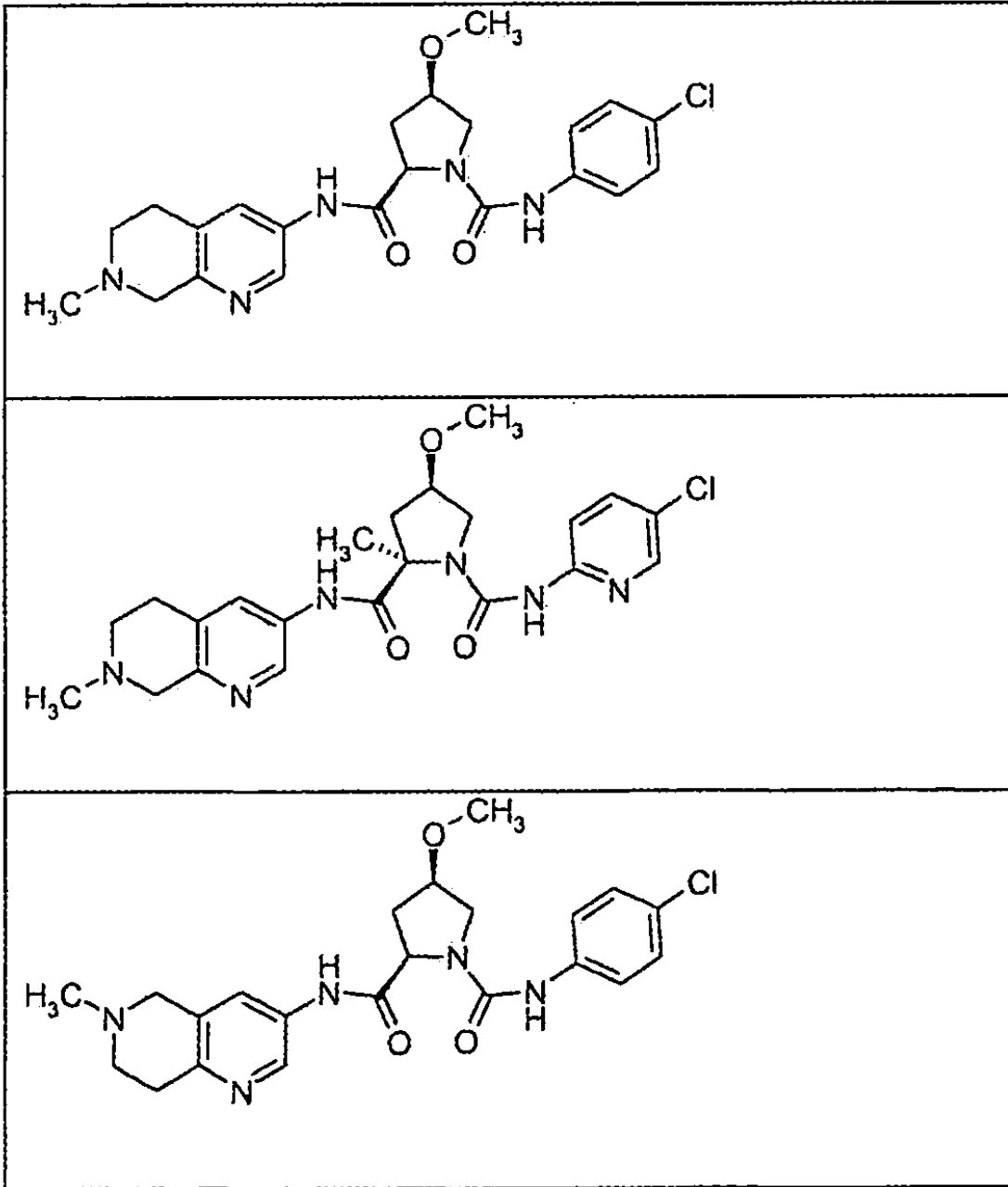


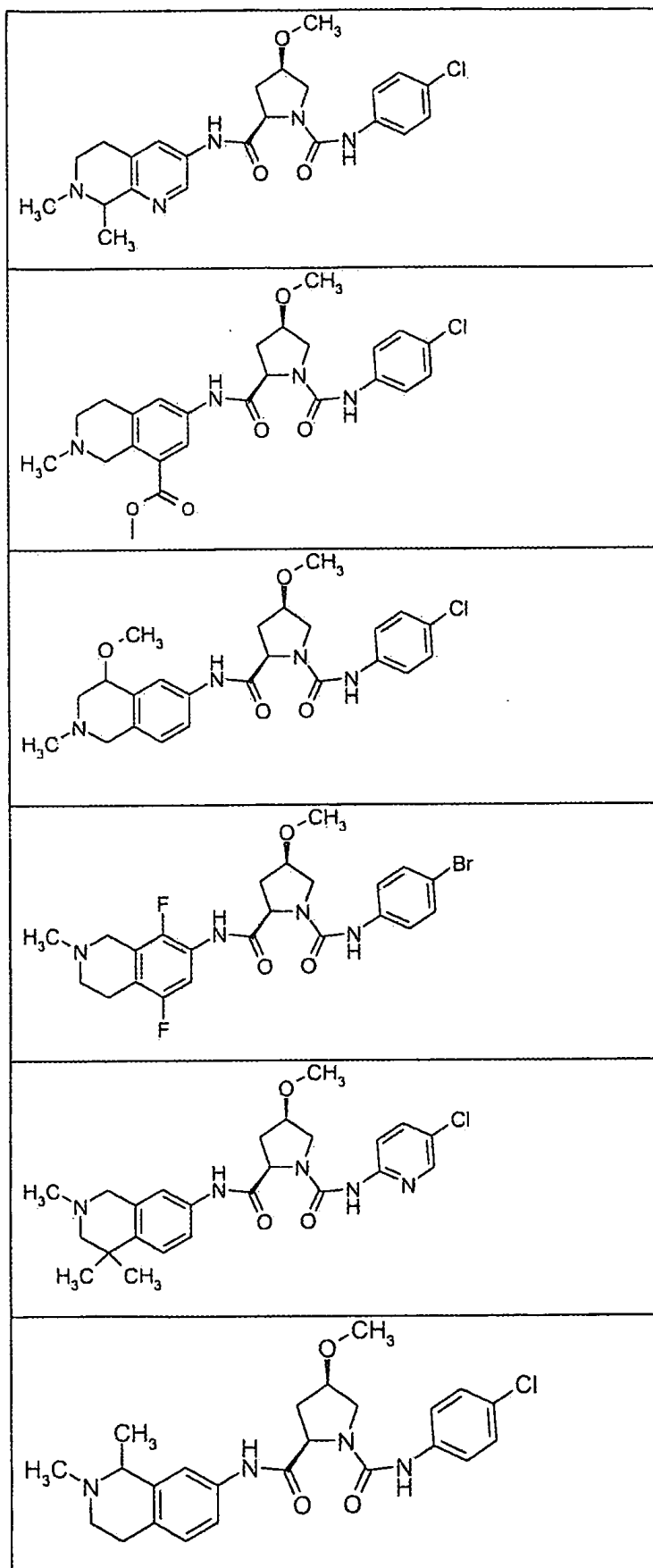


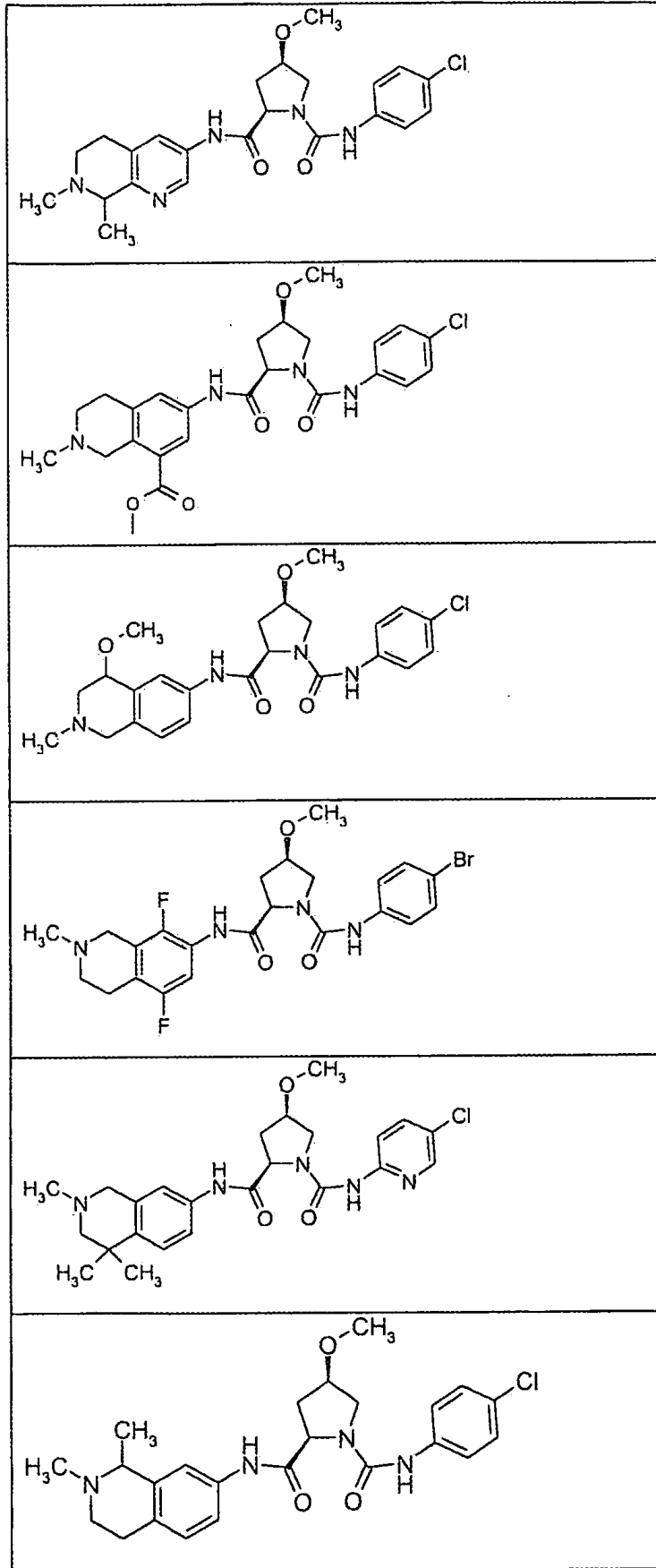


sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

11. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido del grupo consistente en:



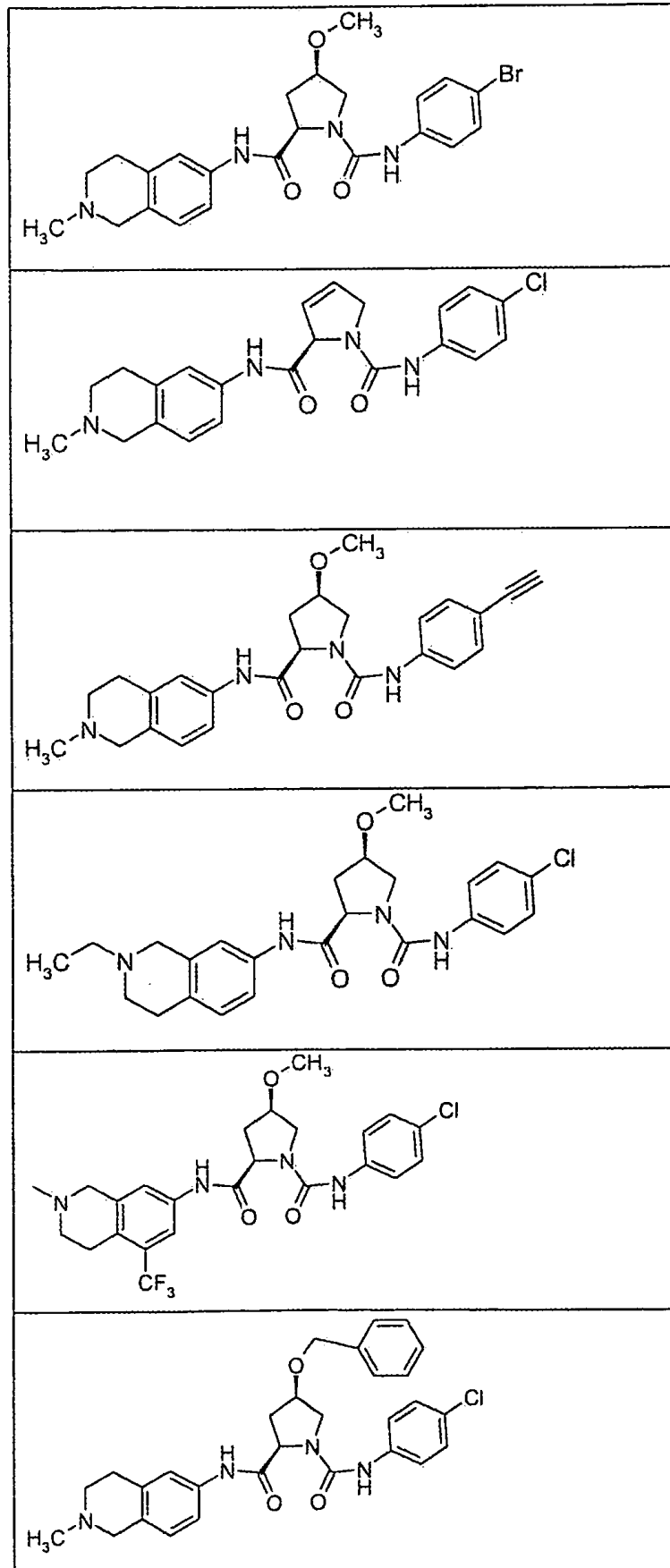


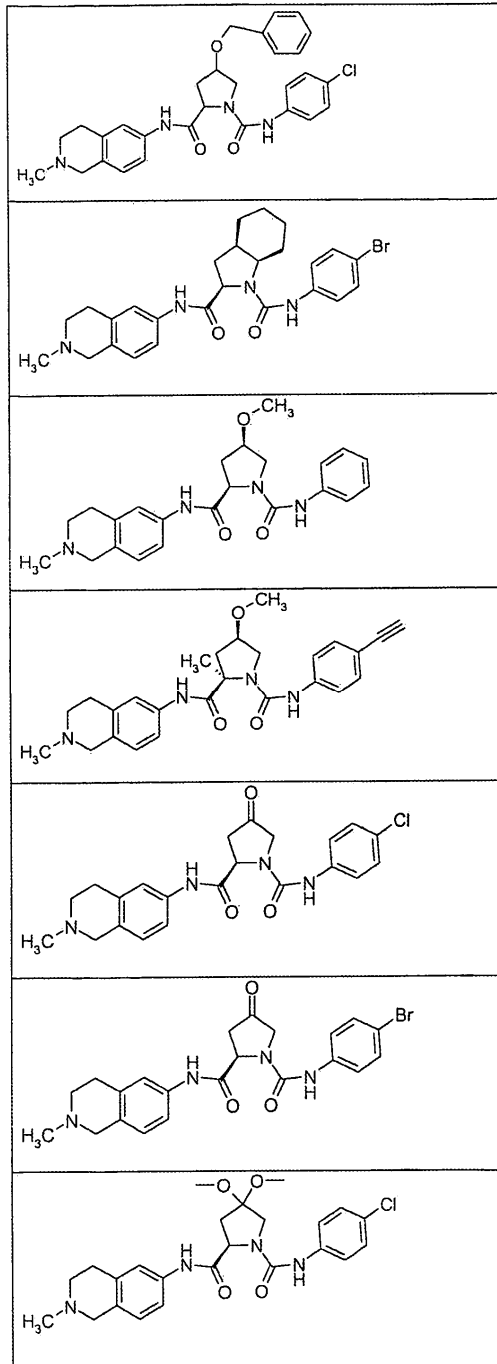


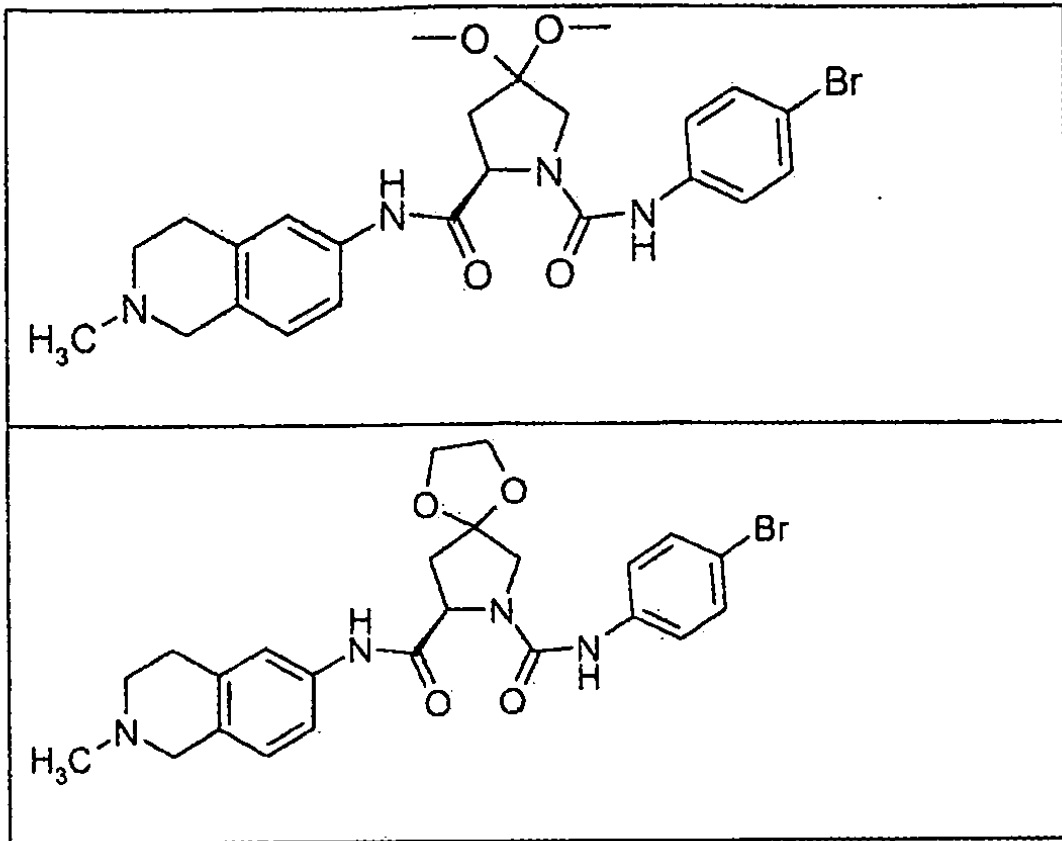
sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

5

12. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido del grupo consistente en:

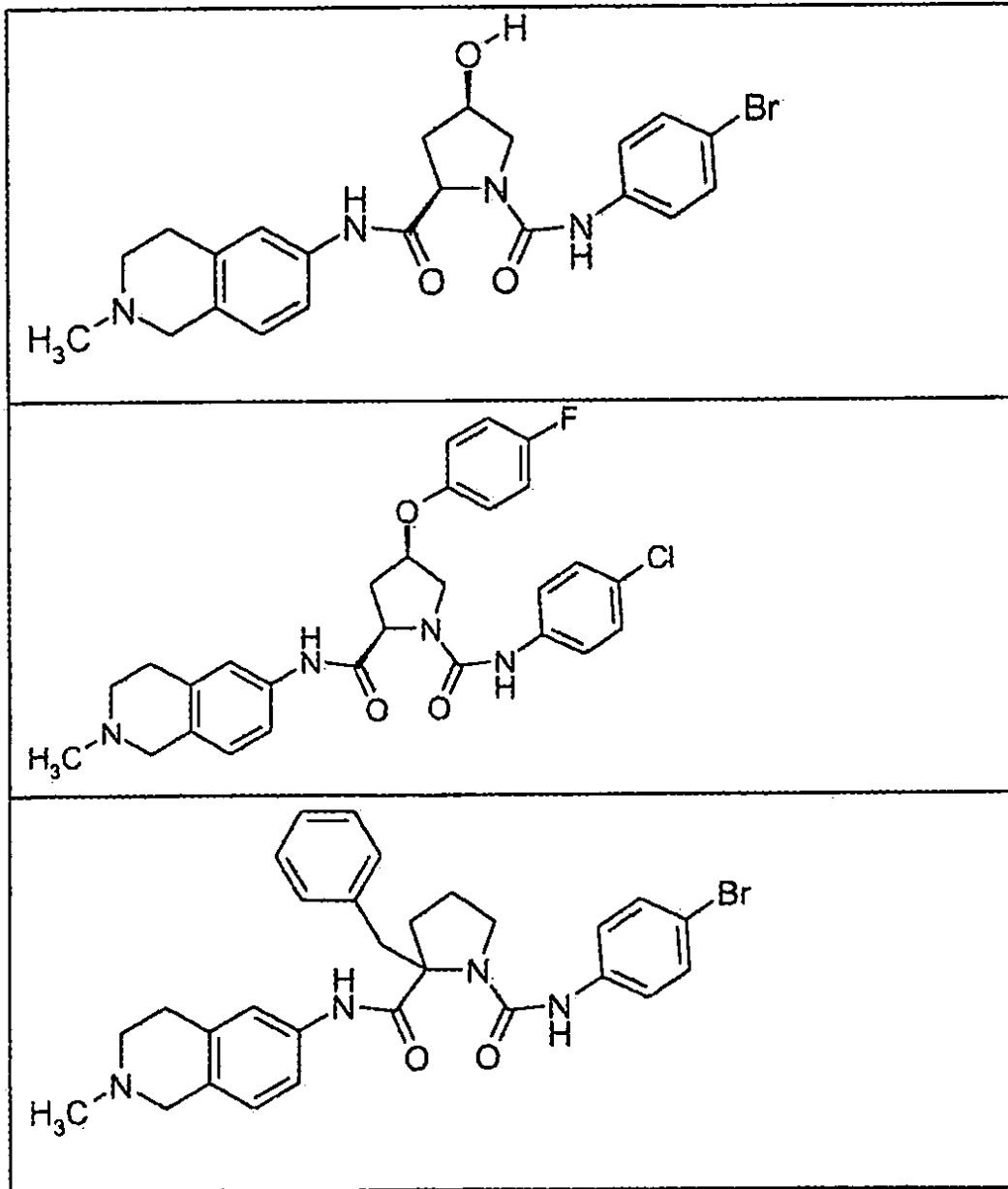


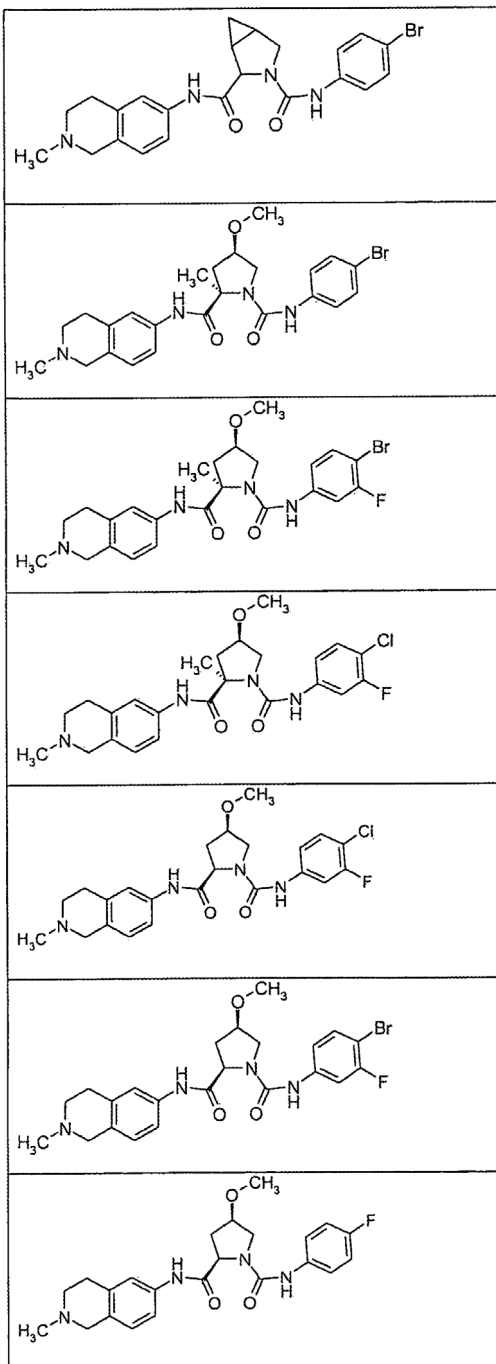


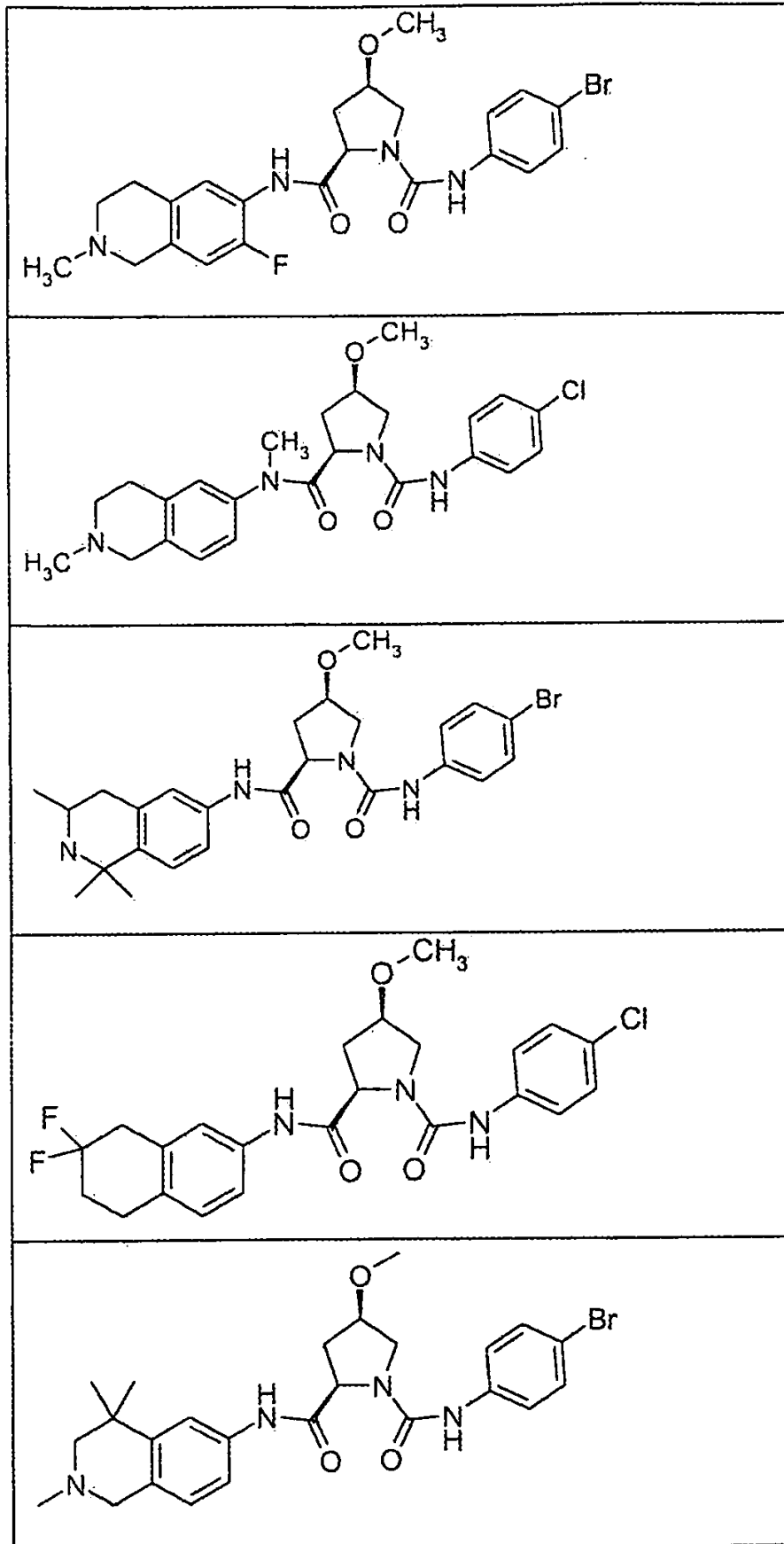


sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

13. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido del grupo consistente en:

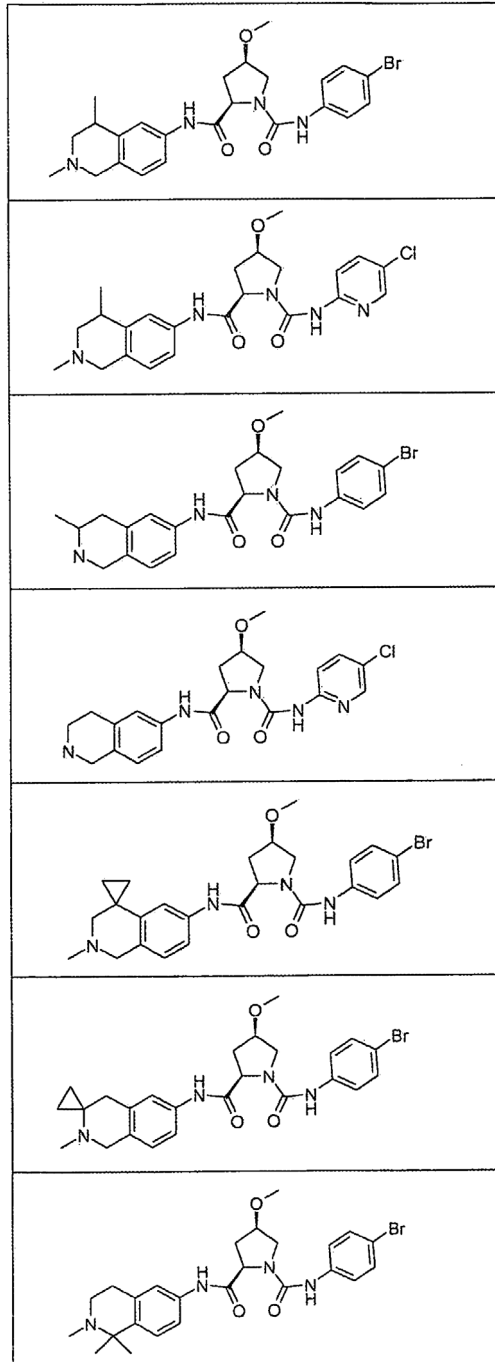


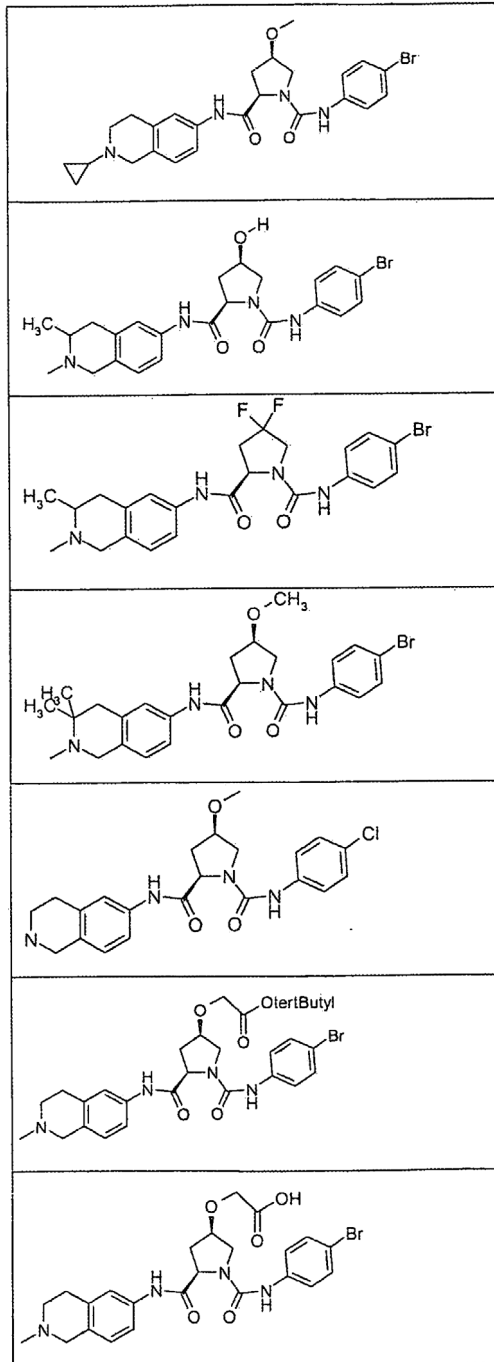


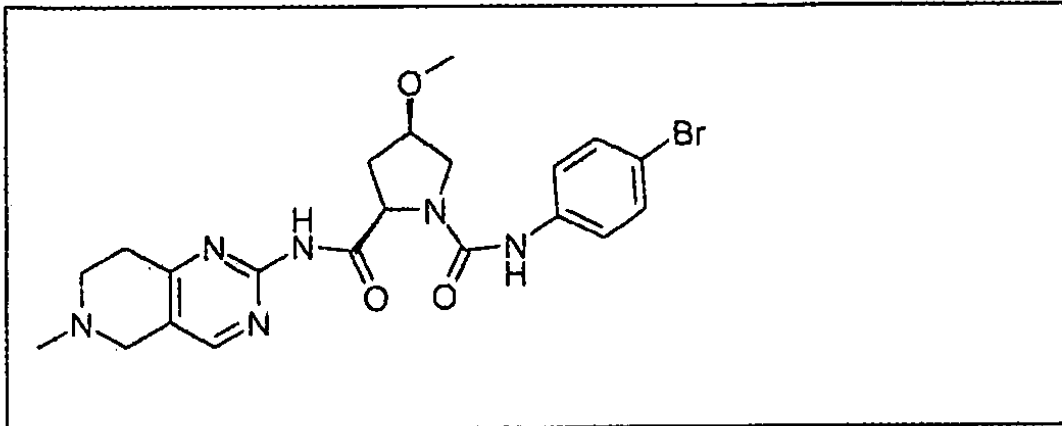


sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

14. Compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, elegido del grupo consistente en:







sus tautómeros, sus enantiómeros, sus diastereoisómeros, sus mezclas y sus sales.

- 5 15. Sales fisiológicamente compatibles de los compuestos según una de las reivindicaciones 1 a 14.
16. Medicamento que contiene un compuesto según al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal fisiológicamente compatible según la reivindicación 15, eventualmente junto a una o varias sustancias de soporte y/o agentes diluyentes inertes.
- 10 17. Compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 o de una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 15 para uso como medicamento.
18. Procedimiento para preparar un medicamento de acuerdo con la reivindicación 16, caracterizado porque por una vía no química se incorpora un compuesto de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 14 o una sal de tolerancia fisiológica de acuerdo con la reivindicación 15 en uno o varios vehículos y/o diluyentes inertes.
- 15