

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 407 647**

51 Int. Cl.:

C07D 231/56 (2006.01)

C07D 453/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.10.2009 E 09783778 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.03.2013 EP 2346833**

54 Título: **Método libre de diazonio para obtener un intermediario indazol en la síntesis de amidas de ácido bicíclico 5-(trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico**

30 Prioridad:

13.10.2008 US 104777 P

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

13.06.2013

73 Titular/es:

**F. HOFFMANN-LA ROCHE AG (100.0%)
Grenzacherstrasse 124
4070 Basel, CH**

72 Inventor/es:

**CLEARY, THOMAS P.;
JI, YAOHUI y
RAWALPALLY, THIMMA**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 407 647 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

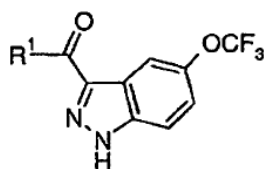
Método libre de diazonio para obtener un intermediario indazol en la síntesis de amidas de ácido bicíclico 5-(trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico

5 Campo de la invención

10 La presente invención proporciona nuevos métodos para la preparación de ácido 5 - (trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico (3), un precursor útil para la preparación de diversas amidas bicíclicas de fórmula (1), que son activas como agonistas y agonistas parciales del receptor nicotínico α -7. Los compuestos de Fórmula (1) están siendo estudiados para su uso en el tratamiento de condiciones de enfermedad asociadas con los receptores nicotínicos de acetilcolina defectuosos o que funcionan mal, especialmente del cerebro, tales como para el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia, así como otros trastornos psiquiátricos y trastornos neurológicos. Los presentes métodos son útiles para preparar el compuesto (3) en niveles de gran escala.

15 Antecedentes de la invención

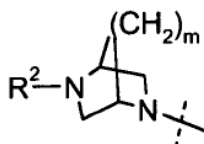
20 Las amidas indazol bicíclicas de fórmula (1) se describen en WO 2005/063767, WO 2005/092890, WO 2005/111038, WO 2006/001894 y WO 2006/069097



(1)

en el que

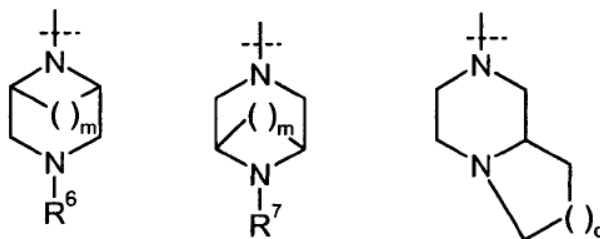
25 R^1 es

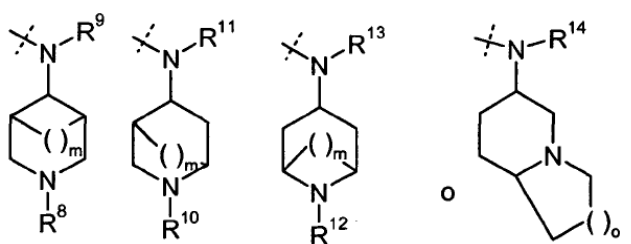


en el que

30 R^2 es H, o alquilo C_{1-4} (por ejemplo, CH_3) que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), NR^4R^5 , o combinaciones de los mismos; R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o Ar, Ar-alquilo C_{1-4} , Het, alquilo C_{1-4} (por ejemplo, CH_3), cicloalquilo C_{3-8} (por ejemplo, ciclopropilo), o cicloalquiloalquilo C_{4-8} (por ejemplo, ciclopropilmetilo), cada uno de los cuales está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), monoalquilamino, dialquilamino (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo C_{3-8} , o combinaciones de los mismos, y m es 1, 2 o 3;

35 R^1 es A_1 , en el que A_1 es





en el que R^6 a R^{14} son cada uno, independientemente,
H,

- 5 alquilo C_{1-4} (por ejemplo, CH_3) que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), Ar (por ejemplo, fenilo) o combinaciones de los mismos, alqueno C_{3-6} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), Ar (por ejemplo, fenilo) o combinaciones de los mismos,
- 10 alquino C_{3-6} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH_3), o Ar (por ejemplo, fenilo) o combinaciones de los mismos, cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilo),
- 15 cicloalquilalquilo que tiene de 4 a 16, preferiblemente de 4 a 12 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir en la porción cicloalquilo y/o en la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilometilo, ciclopropilmetilo, etc.), Ar-alquilo (por ejemplo, bencilo), o Het-alquilo (por ejemplo, tienilmetilo);
- 20 en los que Ar es un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido o sin sustituir una o más veces por
- 25 alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), amino, ciano, hidroxilo, nitro,
- 30 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
- 35 alquenoilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi, alcoxycarbonilo, alquilaminocarbonilo, acilamido (por ejemplo, acetamido), aciloxi (por ejemplo, acetoxi), tionalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
- 40 alquilsulfinilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, sulfo, sulfonilamino, Het,
- 45 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR^{17} , CSR^{17} , ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 55 arilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de

- carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 5 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que posee de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 10 cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
- 15 combinaciones de los mismos;
- Ar-alquilo es un grupo arilalquileo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo) en el que la porción alquileo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituida o sin sustituir una o más veces por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, y la porción arilo es Ar tal como se ha definido anteriormente; y
- 20
- Het es un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por
- 25
- alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), amino, ciano, hidroxilo, nitro, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono, alqueniloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono, monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, carboxi,
- 30
- 35 alcoxicarbonilo, alcoxicarbonilometilo, alquilaminocarbonilo, acilamido (por ejemplo, acetamido), aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
- 40 tionalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfínico que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, oxo, sulfo, sulfonilamino,
- 45
- 50 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
- 55
- 60 arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo,
- 65

- nitro, oxo, o tio,
 grupo arilalquileo (por ejemplo, bencilo, fenetilo, fenpropilo) en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y la porción alquileo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituida o sin sustituir una o más veces por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 ariloxi en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de C, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono (por ejemplo, fenilo, naftilo, bifenilo) y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio (por ejemplo, furilo, thienilo, metiltienilo, bitienilo, bencilpirazolilo, tiazolilo, imidazolilo, metilimidazolilo, piperidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo),
 grupo heterocíclico-alquilo, en el que la porción heterocíclica está totalmente saturada, parcialmente saturada o totalmente insaturada, que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, y en la porción alquilo es un grupo alquileo que contiene de 1 a 4 átomos de carbono, en la que dicho grupo heterocíclico-alquilo está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno (F, Cl, Br, o I, preferiblemente F o Cl), alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio (por ejemplo, piperidiniletilo), o combinaciones de los mismos;
- 45 R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente
 H,
 Ar,
 Ar-alquilo (por ejemplo, bencilo, fluorobencilo, methoxibencilo, fenetilo, fenpropilo),
 Het,
 alquilo C₁₋₄ (por ejemplo, CH₃) que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), monoalquilamino, dialquilamino (por ejemplo, dietilamino), cicloalquilo C₃₋₈, o combinaciones de los mismos,
 cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos (por ejemplo, ciclopentilo),
 alquenilo C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), Ar (por ejemplo, fenilo) o combinaciones de los mismos, o
 alquinilo C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), o Ar (por ejemplo, fenilo) o combinaciones de los mismos;
- 60 R¹⁷ es H,
 alquilo C₁₋₆ (por ejemplo, CH₃) que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁶, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
 alquenilo C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶,

Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

alquilino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

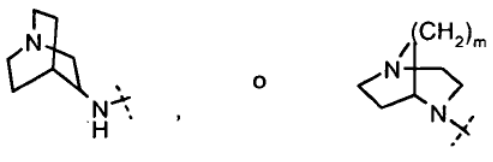
5 cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

10 cicloalquiloalquilo C₄₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono (por ejemplo, OCH₃), NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

m es como se ha descrito anteriormente;
y

15 o es 1 o 2; o

R¹ es



20

en el que m es como se ha descrito anteriormente.

Los compuestos de fórmula (1), descritos en WO 2005/063767, WO 2005/092890, WO 2005/111038, WO 2006/001894 y WO 2006/069097, se han estudiado para determinar su potencial como agentes orales como agonistas parciales del receptor α -7 nicotínico, actuando sobre un receptor altamente especializado encontrado en el sistema nervioso central. Los compuestos que actúan sobre este receptor pueden ser beneficiosos en el tratamiento de la enfermedad de Alzheimer y la esquizofrenia, así como otros trastornos psiquiátricos y neurológicos.

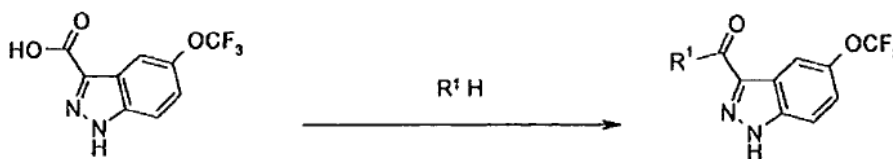
25

Los métodos para la preparación de (1) también se describen en WO 2005/063767, WO 2005/092890, WO 2005/111038, WO 2006/001894 y WO 2006/069097, que describen que los compuestos de Fórmula (1) pueden prepararse a partir de la biciclobase apropiada R¹H, en el que R¹ es como se ha descrito anteriormente, y el ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico (3), tal como se muestra después en el Esquema 1.

30

Esquema 1

35



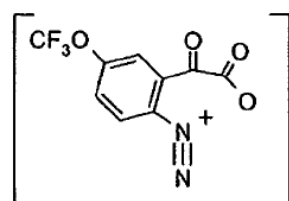
ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico (3)

(1)

El compuesto (3) es un intermediario clave para la síntesis de compuestos de Fórmula (1). Una ruta sintética para el intermediario (3) se describe en WO 2005/063767, WO 2005/092890, WO 2005/111038, WO 2006/001894 y WO 2006/069097. Esta ruta sintética involucre una reacción de diazonización de 5-trifluorometoxiisatina en una proporción moderada. No obstante, dichas sales de diazonio aromáticas (5) no son generalmente estables a temperaturas de alrededor de 5 °C (Richard C. Wedlich, Chemical Engineering Progress, October 2001), lo que hace menos adecuadas para preparaciones a gran escala.

40

45



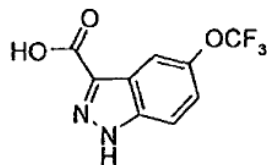
Intermediario de diazonio (5)

Además, Elliott E. et al. ("Total Synthesis of Nigellicine and Nigeglanine Hydrobromide", Organic Letters, vol. 7, nº 12, 2005, 2449-245 1) describe algunas reacciones alternativas bajo condiciones ácidas con un rendimiento bajo. De acuerdo con esto, se están buscando nuevos, métodos eficientes para prepararlos (3).

5

Resumen de la invención

La presente invención proporciona un método para preparar el compuesto (3) que posee la fórmula:



(3)

10

que comprende:

15

- (a) reaccionar 5-trifluorometoxiisatina con un reactivo protector de cetona en un solvente para proporcionar un compuesto protegido de cetona;
- (b) tratar el compuesto protegido de cetona del paso (a) con un reactivo aminador electrofílico en un solvente inerte para proporcionar un compuesto electrofílicamente aminado; y
- (c) hidrolizar el compuesto electrofílicamente aminado del paso (b) bajo condiciones básicas para formar un intermediario de anillo abierto y tratar el intermediario con ácido acuoso para cerrar el anillo del intermediario y eliminar el reactivo protector de cetona para proporcionar (3).

20

Descripción detallada de la invención

25

Tal como se utiliza en este documento, los siguientes términos poseen el significado descrito más abajo.

El término "solvente orgánico inerte" se refiere a un solvente que no interfiere químicamente con la reacción.

30

El término "farmacéuticamente aceptable," como transportador, excipiente farmacéuticamente aceptable, etc., indica farmacológicamente aceptable y sustancialmente no tóxico al sujeto al que se va a administrar el compuesto particular.

35

El término "sal farmacéuticamente aceptable" se refiere a sales de adición ácida convencionales o sales de adición básica que retienen la efectividad biológica y propiedades de los compuestos de la presente invención y están formados a partir de ácidos orgánicos o inorgánicos no tóxicos adecuados o bases orgánicas o inorgánicas. Las muestras de sales de adición ácida incluyen aquellas derivadas de ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido sulfámico, ácido nítrico y ácido fosfórico, y las derivadas de ácidos orgánicos tales como ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, ácido metanosulfónico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido málico, ácido láctico, ácido fumárico, y similares. Las muestras de sales de adición básicas incluyen aquellas derivadas de hidróxido de amonio, potasio, sodio, y amonio cuaternario, tal como por ejemplo, hidróxido de tetrametilamonio. La modificación química de un compuesto farmacéutico (es decir, fármaco) en una sal es una técnica bien conocida para los químicos farmacéuticos para obtener mejor estabilidad física y química, higroscopicidad, y solubilidad de compuestos. Véase, por ejemplo, H. Ansel y col. al., Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems (6^a ed. 1995) en las páginas 196 y 1456-57.

40

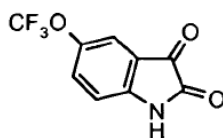
45

El término "profármaco" se refiere a compuestos, que se someten a la transformación antes de mostrar sus efectos farmacológicos. La modificación química de los fármacos para superar los problemas farmacéuticos también ha sido denominada "latencia del fármaco." La latencia del fármaco es la modificación química de un compuesto biológicamente activo para formar un nuevo compuesto, que tras el ataque enzimático in vivo liberará el compuesto parental. Las alteraciones químicas del compuesto parental son tales que el cambio en las propiedades físico-químicas afectará a la absorción, distribución y metabolismo enzimático. La definición de latencia del fármaco también se ha ampliado para incluir la regeneración enzimática del compuesto parental. La regeneración tiene lugar como consecuencia de reacciones hidrolíticas, disociativas, y otras reacciones no necesariamente mediadas por el enzima. Los términos profármacos, fármacos latentes, y derivados bio-reversibles se utilizan indistintamente. Por inferencia, latencia implica un elemento de retardo o componente de tiempo implicado en la regeneración de la molécula parental bioactiva in vivo. Profármaco es un término general que incluye derivados de fármacos latentes así como aquellas sustancias, que se convierten después de la administración de la sustancia real, que se combina con receptores. El término profármaco es un término genérico para los agentes, que se metaboliza antes de mostrar sus acciones farmacológicas.

50

55

5 La presente invención proporciona nuevos métodos para preparar el intermediario clave ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-3-indazol carboxílico (3) mediante una ruta libre de diazonio que es segura y fácilmente escalable. Los nuevos métodos proporcionan (3) en tres pasos comenzando a partir de 5-trifluorometoxisatina (4) comercialmente disponible descrita en el Esquema 2 más abajo.



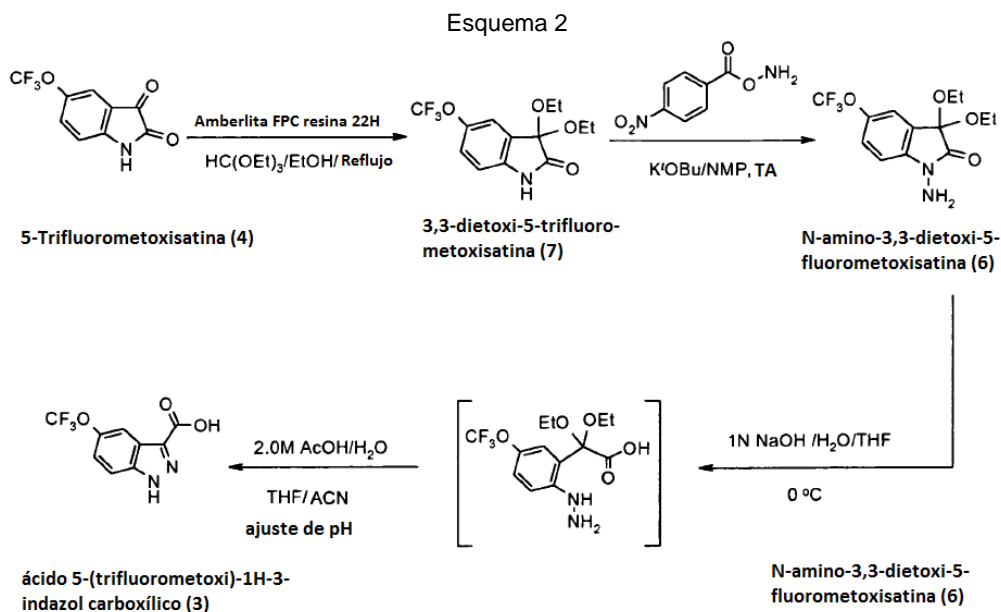
(4)

10 La funcionalidad cetona reactiva en (4) puede protegerse con un reactivo protector de cetona en un solvente para formar un compuesto de cetona protegido. Puede utilizarse cualquier reactivo protector de cetona que no interfiere con las posteriores reacciones en la presente invención. La protección de cetonas con reactivos protectores de cetonas es bien conocido y se discute, por ejemplo, en Greene's Protective Groups in Organic Synthesis, 4^a Edición, J.F. Wuts et al., Wiley InterScience, 2006, capítulo 4. Ejemplos ilustrativos no limitantes de compuestos cetona protegidos incluye cetales dialquilo y cetales cíclicos. Los cetales dialquilo incluyen dimetoxi cetales, dietoxi cetales, cetales dialquilo mezclados, y similares. Los cetales cíclicos incluyen 1,3 dioxolan cetales, y similares.

15 Preferiblemente, el reactivo protector de cetona es HC(OEt)₃/EtOH y el compuesto de cetona protegido preferido es dietoxi cetal (dietil acetal), 3,3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina (7) descrito en el Esquema 2. Preferiblemente, el compuesto de cetona protegido se prepara mediante el calentamiento a reflujo de una mezcla de (4), una resina de intercambio de cationes, como resina Amberlite® FPC22H, HC(OEt)₃, y etanol absoluto. La resina de intercambio de cationes ácida puede ser una resina de intercambio de cationes ácida fuerte.

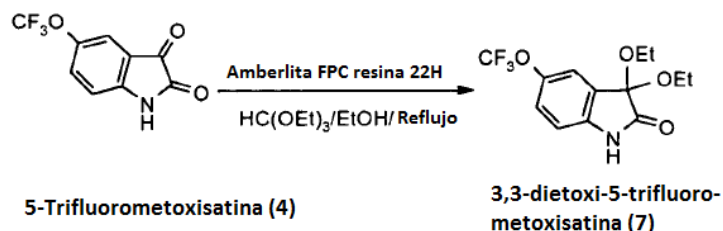
20 El compuesto protegido de cetona puede tratarse con un reactivo aminante electrofílico en un solvente inerte para proporcionar un compuesto electrofílicamente aminado. Puede utilizarse cualquier reactivo aminante electrofílico que no interfiere con las reacciones posteriores en la presente invención. Se conoce bien la aminación electrofílica de aminas con reactivos aminantes electrofílicos. Ejemplos ilustrativos no limitantes de reactivos aminantes electrofílicos incluye grupos amino-, alquilamino- y acilamino-. Los agentes aminantes electrofílicos preferibles son cloramina, ácido hidroxilamina-O-sulfónico, oxaziridinas no sustituidas en el átomo de nitrógeno, y N-aciloxaziridinas, y similares.

25 Preferiblemente, el reactivo aminante electrofílico es 4-nitrobenzoil O-hidroxilamina y el compuesto electrofílicamente aminado es N-amino-3,3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina (6) descrito en el Esquema 2 más adelante. Preferiblemente, el compuesto aminado electrofílico se prepara mediante la mezcla secuencial de (7) y N-metilpirrolidona, añadiendo a la mezcla una solución de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a <25 °C, y después añadiendo a la mezcla 4-nitrobenzoil O-hidroxilamine en N-metilpirrolidona.

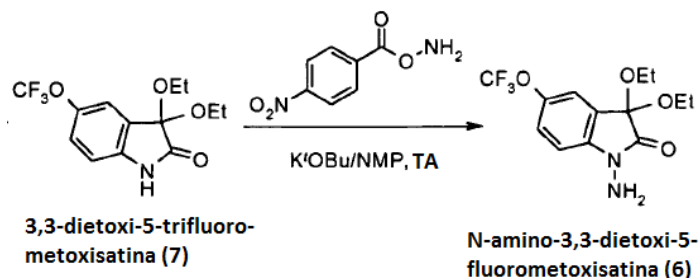


5 En una reacción en un solo recipiente, el compuesto electrofílico aminado, puede hidrolizarse en condiciones básicas para formar un Intermediario de anillo abierto y el intermediario puede tratarse entonces con un ácido acuoso para cerrar el anillo del intermediario y quitar el reactivo la protector de cetona para proporcionar (3) como se indica en el Esquema 2. Preferiblemente, la hidrólisis se lleva a cabo bajo condiciones básicas con hidróxido de sodio acuoso y el intermediario se trata con ácido acético acuoso a <math><5^\circ\text{C}</math>.

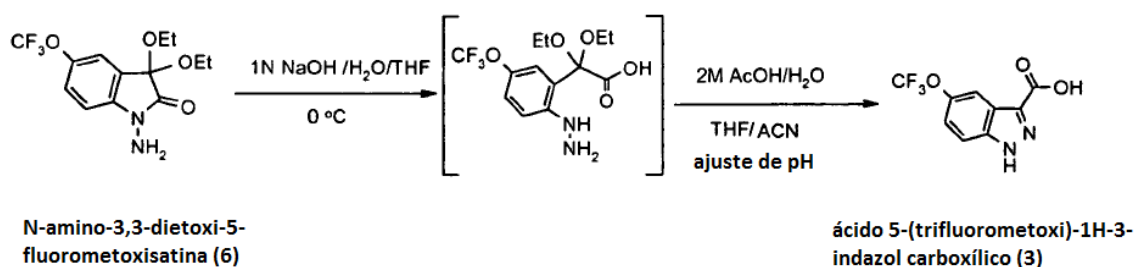
10 En una realización preferible, el compuesto (6) puede prepararse en dos pasos a partir de (4) comercialmente disponible como se indica a continuación. Primero, el intermediario (7) puede prepararse mediante el calentamiento a reflujo de (4) con ortoformato de trietilo en etanol en presencia de una resina ácida fuerte.



15 La aminación electrofílica de (7) utilizando un derivado de O-benzoil hidroxilamina en presencia de t-butoxido de potasio a 20°C en N-metilpirrolidona (NMP) proporciona (6).

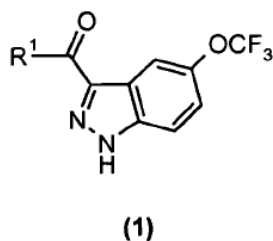


20 La reacción final es la obertura del anillo catalizado por una base en un solo recipiente (6) utilizando hidróxido de sodio acuoso 1N en tetrahidrofurano (THF) seguido de la eliminación del grupo dietil acetal y la ciclación del intermediario con ácido acético 2M para proporcionar (3) en un rendimiento y pureza excelente.



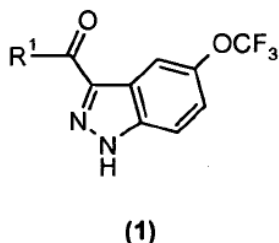
Tal como se ha mencionado anteriormente, los compuestos de la presente invención pueden utilizarse para la preparación de compuestos de fórmula (I) de acuerdo con los procedimientos descritos en WO 2005/063767, WO 2005/092890, WO 2005/111038, WO 2006/001894 y WO 2006/069097. En particular, las biciclobase amidas de fórmula (I) pueden prepararse a partir de ácidos carboxílicos, como el compuesto (3), y las bicicloaminas de fórmula R¹-H utilizando los agentes de acoplamiento de péptidos estándar, como HBTU (O-benzotriazol-N,N',N'-tetrametiluronio-hexafluoro-fosfato), HATU (2-(1H-7-Azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametil uronio hexafluorofosfato metanamino), o HOBt (N-Hidroxibenzotriazol) y EDCI clorhidrato de (1-[3-(dimetilamino) propil]-3-etilcarbodiimida), o convirtiendo los ácidos en los correspondientes cloruros de ácido seguido de la reacción con la bicicloamina (Macor, J.E.; Gurley, D.; Lanthorn, T.; Loch, J.; Mack, R.A.; Mullen, G.; Tran, O.; Wright, N.; y J. E. Macor et al., "The 5-HT3-Antagonist Tropicsetron (ICS 205-930) is a Potent and Selective α -7 Nicotinic Receptor Partial Agonist," Bioorg. Med. Chem. Lett. 2001, 9, 319-321). Los acoplamientos se realizan generalmente a temperatura ambiente durante 18 a 24 horas. Preferiblemente, la temperatura ambiente significa de 18 a 25°C. Los aductos resultantes se aíslan entonces y se purifican mediante técnicas estándar, como la cromatografía o recristalización, practicado por los expertos en la materia.

Otra realización de la presente invención está relacionado con un método como el definido anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (3) reacciona con una bicicloamina de fórmula R¹-H en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptidos, para proporcionar un compuesto de fórmula (1)



en el que R¹ es como se ha definido anteriormente.

Otra realización está relacionada con un método de acuerdo con lo descrito anteriormente, en el que el compuesto de fórmula (3) se convierte en su correspondiente cloruro de ácido, que reacciona con una bicicloamina de fórmula R¹-H en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptidos, para proporcionar un compuesto de fórmula (1)



en el que R¹ es como se ha definido anteriormente.

Preferiblemente, el reactivo de acoplamiento es HBTU, HATU, o HOBt y EDCI. Además, es preferible que la reacción de acoplamiento se realice a temperatura ambiente. También es preferible que R¹ sea (3S)-Azabiciclo[2.2.2]oct-3-ilo. Preferiblemente, el compuesto de fórmula (1) es N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida, más preferiblemente clorhidrato de N-[(3S)-1-azabiciclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.

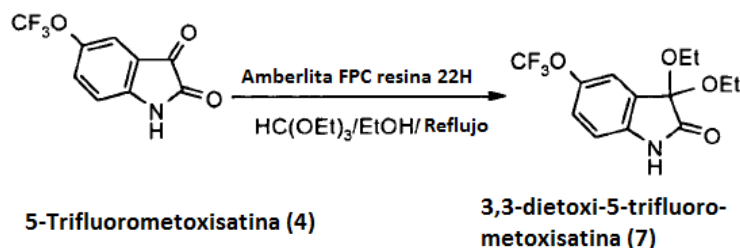
Los compuestos de la presente invención pueden prepararse de acuerdo con los ejemplos descritos más adelante. Los ejemplos se presentan con el propósito de demostrar, pero no limitar, la preparación de los compuestos y las composiciones de esta invención.

5 Ejemplos

Ejemplo 1

Cetalización de 5-trifluorometoxisatina (4) con etanol (paso 1)

10



15

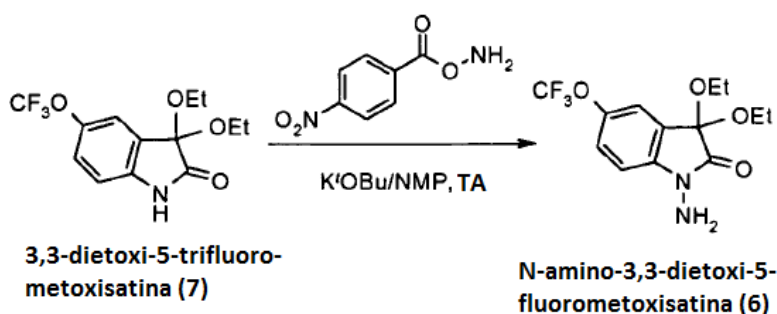
20

Un matraz encamisado de 1 litro, de cuatro cuellos, equipado con una entrada / burbujeador de nitrógeno termoacoplado, un condensador y un agitador mecánico se cargó con 50,0 g de 5-trifluorometoxisatina (4) (disponible comercialmente de, por ejemplo, Aldrich), y 25 g de resina Amberlite® FPC22H. La resina se separó por destilación en tolueno (200ml/100g) tres veces y se secó a 40 ° C al vacío durante una noche. Se utilizó una cantidad de 43 ml de HC (OEt)₃ y 400 ml de etanol absoluto. La mezcla de reacción se calentó a reflujo. La temperatura del lote fue de 76,5 ° C y la camisa se ajustó a 90 ° C. La mezcla se mantuvo a reflujo y se cargó una cantidad de 21,5 ml de HC (OEt)₃ en el minuto 90, minuto 180 y en los intervalos de 300 minutos. La mezcla se mantuvo durante otras 2 horas y el lote se enfrió a 20° C y se filtró a través de un lecho de celite. La solución se recogió y se destiló a sequedad al vacío. El residuo en bruto se volvió a suspender en 80 ml de 1:10 de EtOAc / heptano y se agitó a 0° C durante una hora y se filtró para recoger el producto. El intermediario (7) se obtuvo en un rendimiento del 80% y > 99% de pureza por HPLC.

25

Ejemplo 2

Aminación de 3, 3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina (7) con O-benzoilhidroxilamina (paso 2)



30

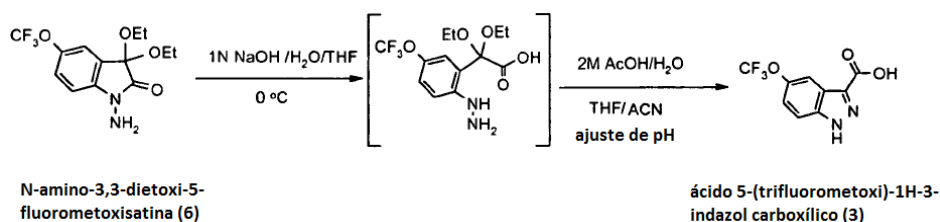
35

40

Un matraz de 1 litro encamisado, de cuatro cuellos, equipado con una entrada / burbujeador de nitrógeno termoacoplado, un condensador y un agitador mecánico se cargó con 52,8 g de 3, 3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina (7) y 300 ml de N-metilpirrolidona (NMP). La mezcla se agitó para formar una solución de color marronosa clara. Una cantidad de 227,0 ml de solución de terc-butóxido de potasio 1 M en THF, se cargó gota a gota a <25° C y la mezcla se mantuvo una hora a esa temperatura después de completar la adición. Una cantidad de 44,4 g de 4-O-nitrobenzoilo hidroxilamina se cargó entonces como una solución en 100 ml de NMP y la mezcla se agitó durante 2 horas después de completar la adición. La reacción se inactivó con 300 ml de agua a una temperatura <25° C. La capa acuosa se extrajo con 2 X 150 ml de EtOAc y la capa orgánica combinada se lavó con 100 ml de una solución de NaHCO₃, después, 3 X 200 ml de agua y 200 ml de salmuera. La solución orgánica se concentró hasta la sequedad y se utiliza en el ejemplo 3 sin una posterior purificación.

Ejemplo 3

Abertura del anillo, desprotección, y reciclización de N-amino-3, 3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina (6) (paso 3)



Un matraz de 1 litro encamisado, de cuatro cuellos, equipado con una entrada / burbujeador de nitrógeno termoacoplado, un condensador y un agitador mecánico se cargó con N-amino-3,3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina bruto (6) del ejemplo 2 y 300 ml de THF. La mezcla se agitó para formar una solución y después se enfrió a 0° C. Una cantidad de 300 ml de NaOH en solución se cargó lentamente a una temperatura <5° C. La mezcla se agitó durante 2 horas a 0° C. Una cantidad de 300 ml de acetonitrilo se cargó lentamente en el lote y la reacción se inactivó a 0° C con solución 2,0 M de ácido acético en agua gota a gota a una temperatura <5° C hasta que el pH final de la reacción alcanzó 4. La reacción se calentó a temperatura ambiente después de completar la adición y se mantuvo durante la noche. Los disolventes orgánicos se separaron por destilación a temperatura ambiente y la mezcla de reacción se extrajo con 300 x 150 ml de EtOAc. Las capas orgánicas combinadas se lavaron con 3 x 100 ml de agua y luego 100 ml de salmuera. La capa orgánica se concentró hasta la sequedad y se resuspendió en 1:10 EtOAc / heptano, se agitó durante 1 hora, y después se filtró para recoger el producto final. El rendimiento global fue de 70% con una pureza por HPLC de 98,5% sobre la base del compuesto (4).

Aunque se han representado una serie de realizaciones de esta invención, es evidente que la construcción básica puede ser alterada para proporcionar otras realizaciones que utilizan la invención reivindicada.

Procedimiento general A

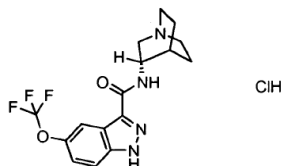
Método para acoplar 3-aminoquinuclidina y ácidos carboxílicos para formar las correspondientes carboxamidas

A una solución del ácido carboxílico (16,1 mmol) en N, N-dimetilformamida (65 ml) se añadió HBTU (16,1 mmoles) o HATU (16,1 mmoles), cantidad catalítica de dimetilaminopiridina, N,N-diisopropiletilamina (96,6 mmol) y tamices moleculares 4A activados (2,6 g). La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h en atmósfera de nitrógeno y se añadió a continuación, diclorhidrato de 3-aminoquinuclidina (16,1 mmol). Después de 18 h, el solvente se eliminó bajo presión reducida. El residuo aceitoso se repartió entre, bicarbonato de sodio acuoso saturado (25 ml) y diclorometano (100 ml). La capa acuosa se extrajo adicionalmente con 9/1 de diclorometano / metanol (5 x 100 ml) y las capas orgánicas combinadas se concentraron. El residuo se purificó por cromatografía [90/10/1 diclorometano / metanol / hidróxido de amonio o 1/1 a 0/1 de acetato de etilo / (70/30/1 acetato de etilo / metanol / hidróxido de amonio)] o por HPLC preparativa, proporcionando así el producto en un rendimiento del 30% al 70%.

La base libre se disolvió en metanol (3,5 ml / mmol de ácido de partida) y se trató con ácido clorhídrico 1N en éter (3,5 ml / mmol de ácido de partida). La suspensión resultante se diluyó con éter (7 ml / mmol de ácido de partida) y se mantuvo a temperatura ambiente durante 2 h. Los sólidos se recogieron por filtración, se lavaron con éter, y se secaron, proporcionando de este modo la sal de clorhidrato con un rendimiento del 40-60%.

Ejemplo 4

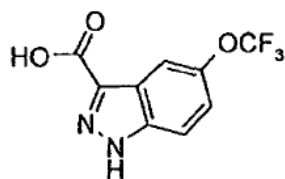
Clorhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida



El compuesto del título se preparó utilizando el procedimiento general A en un rendimiento del 60%. CL/EM (EI) t_R 5,13, m/z 355 (M+1).

REIVINDICACIONES

1. Un método para preparar el compuesto (3) que posee la fórmula:



(3)

5

que comprende:

- 10 (a) reaccionar 5-trifluorometoxisatina con un reactivo protector de cetona en un solvente para proporcionar un compuesto protegido de cetona;
 (b) tratar el compuesto protegido de cetona del paso (a) con un reactivo aminador electrofílico en un solvente inerte para proporcionar un compuesto electrofílicamente aminado; y
 (c) hidrolizar el compuesto electrofílicamente aminado del paso (b) bajo condiciones básicas para formar un intermediario de anillo abierto y tratar el intermediario con ácido acuoso para cerrar el anillo del intermediario y eliminar el reactivo protector de cetona para proporcionar (3).

15

2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el reactivo protector de cetona del paso (a) es $\text{HC(OEt)}_3/\text{EtOH}$.

20

3. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto protegido de cetona del paso (a) es 3,3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina.

25

4. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto protegido de cetona en el paso (a) se prepara mediante el calentamiento a reflujo de una mezcla de 5-trifluorometoxisatina, una resina de intercambio de cationes, HC(OEt)_3 , y etanol absoluto.

30

5. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el reactivo aminador electrofílico en el paso (b) es 4-nitrobenzoil O-hidroxilamina.

35

6. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto electrofílicamente aminado en el paso (b) es N-amino-3, 3- dietoxi-5-trifluorometoxisatina.

40

7. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el compuesto electrofílicamente aminado en el paso (b) se prepara mediante la mezcla secuencial de 3,3-dietoxi-5-trifluorometoxisatina y N-metilpirrolidona, añadiendo a la mezcla una solución de terc-butóxido de potasio en tetrahidrofurano a $<25^\circ\text{C}$, y después añadiendo a la mezcla 4-nitrobenzoil O-hidroxilamina en N-metilpirrolidona.

45

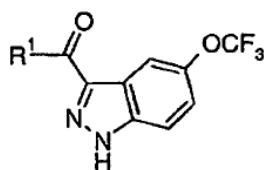
8. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que la hidrólisis bajo condiciones básicas del paso (c) se lleva a cabo con hidróxido sódico acuoso.

50

9. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el tratamiento del intermediario con ácido acuoso del paso (c) se lleva a cabo con ácido acético acuoso a $<5^\circ\text{C}$.

55

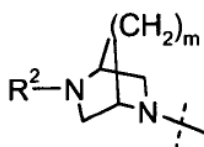
10. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de fórmula (3) reacciona con una bicicloamina de fórmula $\text{R}^1\text{-H}$ en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptido, para proporcionar un compuesto de fórmula (1)



(1)

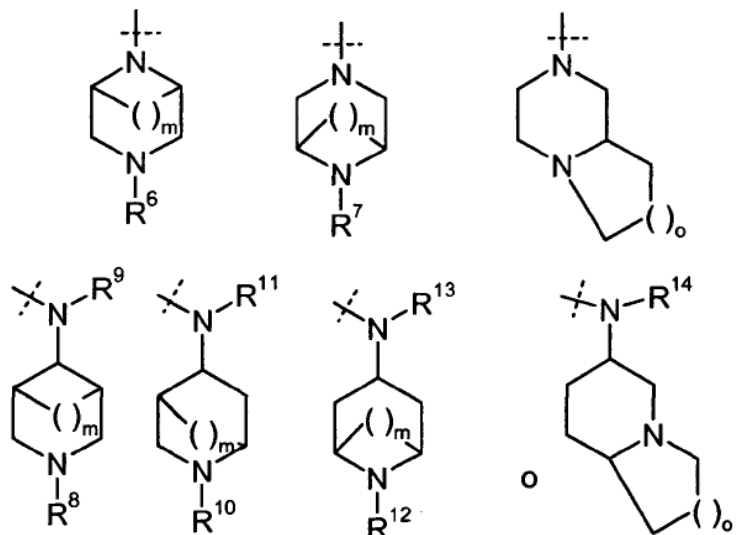
50 en la que

R¹ es



5 en la que
 R² es H, o alquilo C₁₋₄ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR⁴R⁵, o combinaciones de los mismos;
 R⁴ y R⁵ son cada uno independientemente H o Ar, Ar-alquilo C₁₋₄, Het, alquilo C₁₋₄, cicloalquilo C₃₋₈, o cicloalquiloalquilo C₄₋₈, cada uno de los cuales está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C₃₋₈, o combinaciones de los mismos,
 y
 m es 1, 2 o 3;

15 o R¹ es A₁, en la que A₁ es



20 en el que R⁶ a R¹⁴ son cada uno, independientemente,
 H,
 alquilo C₁₋₄ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos,
 alqueno C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos,
 25 alquino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o Ar o combinaciones de los mismos,
 cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos,
 30 cicloalquiloalquilo que tiene de 4 a 16, preferiblemente de 4 a 12 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir en la porción cicloalquilo y/o en la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄ o combinaciones de los mismos, Ar-alquilo, o Het-alquilo;
 35 en los que

Ar es un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido o sin sustituir una o más veces por

40 alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 halógeno,
 amino,

- 5 ciano,
 hidroxilo,
 nitro,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
 alqueniilo que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
 10 monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 carboxi,
 alcoxycarbonilo,
 alquilaminocarbonilo,
 acilamido (por ejemplo, acetamido),
 15 aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
 tioalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfinilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 20 sulfuro,
 sulfonilamino,
 Het,
 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está
 opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo
 25 halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷,
 CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 ariloxi en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido
 por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8
 30 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que
 en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo
 tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente
 35 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que posee
 de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en
 el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente
 40 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
 combinaciones de los mismos;
- 45 Ar-alquilo es un grupo arilalquileno en el que la porción alquileno contiene de 1 a 4 átomos de carbono y
 está sustituida o sin sustituir una o más veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en
 50 el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo,
 nitro, oxo, o tio, y la porción arilo es Ar tal como se ha definido anteriormente; y
- Het es un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado,
 que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que
 55 está sustituido o sin sustituir una o más veces por
- alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 halógeno,
 60 amino,
 ciano,
 hidroxilo,
 nitro,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 65 hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,

alqueniloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
 monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 5 carboxi,
 alcoxicarbonilo,
 alcoxicarbonilometilo,
 alquilaminocarbonilo,
 acilamido,
 10 aciloxi,
 tioalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfinilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 oxo,
 15 sulfo,
 sulfonilamino,
 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está
 opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo
 halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 20 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷,
 CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo
 que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 25 alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo
 posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1
 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 grupo arilalquilenilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y la porción
 alquilenilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituida o sin sustituir una o más veces por
 30 halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos
 de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la
 porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen
 cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 ariloxi en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido
 35 por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8
 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que
 en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de C, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen
 cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 40 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 45 cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 50 grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que
 posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que
 está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de
 carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos
 de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de
 55 carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 grupo heterocíclico-alquilo, en el que la porción heterocíclica está totalmente saturada, parcialmente
 saturada o totalmente insaturada, que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo
 del anillo es un átomo de N, O o S, y en la porción alquilo es un grupo alquilenilo que contiene de 1 a 4
 60 átomos de carbono, en la que dicho grupo heterocíclico-alquilo está sustituido o sin sustituir una o más
 veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1
 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
 combinaciones de los mismos;

65 R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente
 H,

Ar,
Ar-alquilo,
Het,

5 alquilo C₁₋₄ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C₃₋₈, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos,
10 alqueno C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos, o alquino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o Ar o combinaciones de los mismos;

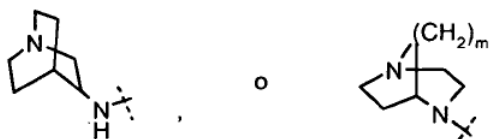
15 R¹⁷ es H,
alquilo C₁₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁶, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
20 alqueno C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
alquino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
25 cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,
cicloalquiloalquilo C₄₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

30 m es como se ha descrito anteriormente;
y

35 o es 1 o 2;

o

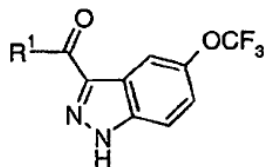
R¹ es



40

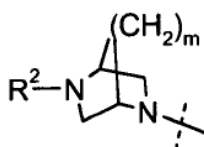
en el que m es como se ha descrito anteriormente.

45 11. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el compuesto de fórmula (3) se convierte en su correspondiente cloruro de ácido, que reacciona con una bicicloamina de fórmula R¹-H en presencia de un reactivo de acoplamiento a péptidos, para proporcionar un compuesto de fórmula (1)



(1)

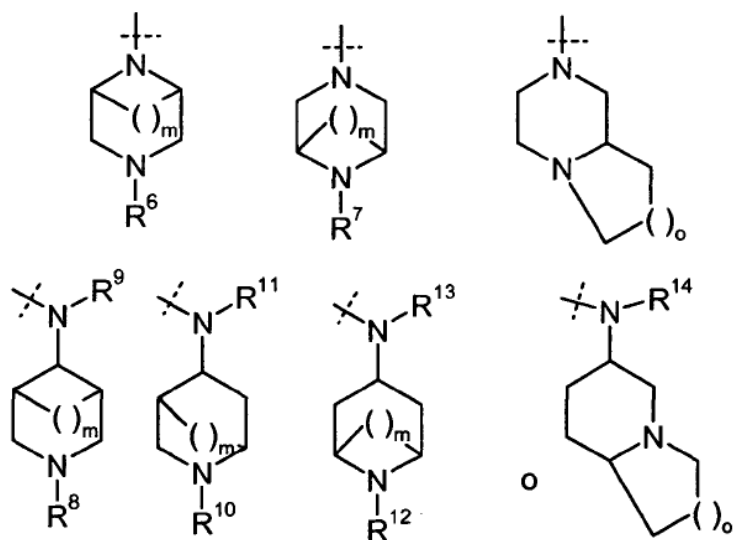
en el que R¹ es



en la que

5 R^2 es H, o alquilo C_{1-4} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR^4R^5 , o combinaciones de los mismos;
 R^4 y R^5 son cada uno independientemente H o Ar, Ar-alquilo C_{1-4} , cicloalquilo C_{3-8} , o cicloalquilualquilo C_{4-8} , cada uno de los cuales está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C_{3-8} , o combinaciones de los mismos,
 y
 m es 1, 2 o 3;

15 R^1 es A_1 , en el que A_1 es



20 en el que R^6 a R^{14} son cada uno, independientemente,
 H,
 alquilo C_{1-4} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos,
 alqueno C_{3-6} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos,
 25 alquino C_{3-6} que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o Ar o combinaciones de los mismos,
 cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos,
 30 cicloalquilualquilo que tiene de 4 a 16, preferiblemente de 4 a 12 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir en la porción cicloalquilo y/o en la porción alquilo una o más veces por halógeno, oxo, ciano, hidroxilo, alquilo C_{1-4} , alcoxi C_{1-4} o combinaciones de los mismos,
 Ar-alquilo, o
 Het-alquilo;
 35 en los que
 Ar es un grupo arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono que está sustituido o sin sustituir una o más veces por

40 alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 halógeno,
 amino,
 ciano,

- hidroxilo,
 nitro,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 5 hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
 alqueniloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
 monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 10 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 carboxi,
 alcoxycarbonilo,
 alquilaminocarbonilo,
 acilamido (por ejemplo, acetamido),
 15 aciloxi (por ejemplo, acetoxi),
 tioalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfinilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 sulfo,
 20 sulfonilamino,
 Het,
 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está
 opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo
 halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 25 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷,
 CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 ariloxi en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido
 por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8
 30 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que
 en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo
 tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que posee
 35 de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en
 el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 cicloalquilo en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 40 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
- combinaciones de los mismos;
- 45 Ar-alquilo es un grupo arilalquilenilo en el que la porción alquilenilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y
 está sustituida o sin sustituir una o más veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en
 el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo,
 50 nitro, oxo, o tio, y la porción arilo es Ar tal como se ha definido anteriormente; y
 Het es un grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado,
 que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que
 está sustituido o sin sustituir una o más veces por
- 55 alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 halógeno,
 amino,
 ciano,
 60 hidroxilo,
 nitro,
 alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 hidroxialcoxi que tiene de 2 a 8 átomos de carbono,
 65 alqueniloxi que tiene de 3 a 8 átomos de carbono,
 monoalquilamino que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,

dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 carboxi,
 alcoxycarbonilo,
 alcoxycarbonilometilo,
 5 alquilaminocarbonilo,
 acilamido,
 aciloxi,
 tioalquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alquilsulfinilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 10 alquilsulfonilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 oxo,
 sulfuro,
 sulfonilamino,
 cicloalquilamino en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está
 15 opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo
 halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono,
 amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono,
 dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷,
 CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 20 arilo que contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido por halógeno, alquilo
 que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono,
 alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo
 posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1
 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 25 grupo arilalquilenilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y la porción
 alquilenilo contiene de 1 a 4 átomos de carbono y está sustituida o sin sustituir una o más veces por
 halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos
 de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la
 porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen
 30 cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 ariloxi en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente sustituido
 por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8
 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el que
 en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de C, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen
 35 cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 tioarilo en el que la porción arilo contiene de 6 a 10 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 40 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 cicloalquiloxi en el que el grupo cicloalquilo posee de 3 a 7 átomos de carbono y está opcionalmente
 sustituido por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de
 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 45 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 grupo heterocíclico, que está totalmente saturado, parcialmente saturado o totalmente insaturado, que
 posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo del anillo es un átomo de N, O o S, que
 está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de
 carbono, alquilo halogenado que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos
 50 de carbono, amino, monoalquilamino en el que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de
 carbono, dialquilamino en el que las porciones alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono,
 COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio,
 grupo heterocíclico-alquilo, en el que la porción heterocíclica está totalmente saturada, parcialmente
 saturada o totalmente insaturada, que posee de 5 a 10 átomos en el anillo en que al menos 1 átomo
 55 del anillo es un átomo de N, O o S, y en la porción alquilo es un grupo alquilenilo que contiene de 1 a 4
 átomos de carbono, en la que dicho grupo heterocíclico-alquilo está sustituido o sin sustituir una o más
 veces por halógeno, alquilo que tiene de 1 a 8 átomos de carbono, alquilo halogenado que tiene de 1
 a 8 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, amino, monoalquilamino en el
 que en la porción alquilo posee de 1 a 8 átomos de carbono, dialquilamino en el que las porciones
 60 alquilo tienen cada una de 1 a 8 átomos de carbono, COR¹⁷, CSR¹⁷, ciano, hidroxilo, nitro, oxo, o tio, o
 combinaciones de los mismos;

R¹⁵ y R¹⁶ son cada uno independientemente

65 H,
 Ar,
 Ar-alquilo,

Het,

alquilo C₁₋₄ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, monoalquilamino, dialquilamino, cicloalquilo C₃₋₈, o combinaciones de los mismos, cicloalquilo que tiene de 3 a 10, preferiblemente de 3 a 8 átomos de carbono, que está sustituido o sin sustituir una o más veces por halógeno, hidroxilo, oxo, ciano, alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, alcoxi que tiene de 1 a 4 átomos de carbono, o combinaciones de los mismos,

alqueno C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, Ar o combinaciones de los mismos, o

alquino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, o Ar o combinaciones de los mismos;

R¹⁷ es H,

alquilo C₁₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

alqueno C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

alquino C₃₋₆ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

cicloalquilo C₃₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

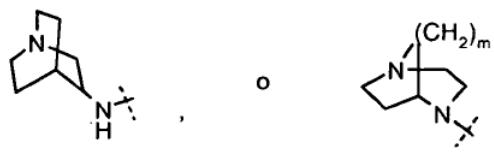
cicloalquiloalquilo C₄₋₈ que está sustituido o sin sustituir una o más veces por F, Cl, Br, I, CN, OH, alcoxi con 1 a 4 átomos de carbono, NR¹⁵R¹⁶, SH, SR¹⁵, SOR¹⁵, cicloalquilo C₃₋₈ no sustituido, SO₂R¹⁵, SO₂NR¹⁵R¹⁶, Ar, Het, o combinaciones de los mismos,

m es como se ha descrito anteriormente; y

o es 1 o 2;

o

R¹ es



en el que m es como se ha descrito anteriormente.

12. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 11, en el que el reactivo de acoplamiento es HBTU, HATU, o HOBt y EDCI.

13. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 12, en el que la reacción de acoplamiento se realiza a temperatura ambiente.

14. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 13, en el que R¹ es (3S)-Azabicyclo[2.2.2]oct-3-ilo.

15. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10 a 14, en el que el compuesto de fórmula (1) es clorhidrato de N-[(3S)-1-azabicyclo[2.2.2]oct-3-il]-5-(trifluorometoxi)-1H-indazol-3-carboxamida.