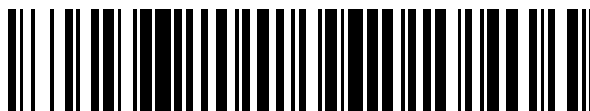


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 529 509**

51 Int. Cl.:

C07D 401/14 (2006.01)
C07D 413/14 (2006.01)
C07D 271/06 (2006.01)
C07D 305/08 (2006.01)
C07D 409/10 (2006.01)
C07C 237/24 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2012 E 12702199 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.11.2014 EP 2668155**

54 Título: **Nuevos derivados de aril-benzocicloalquil-amida**

30 Prioridad:

24.01.2011 EP 11151890

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
20.02.2015

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

AEBI, JOHANNES;
BINGGELI, ALFRED;
HERTEL, CORNELIA;
KONKAR, ANISH ASHOK;
KUEHNE, HOLGER;
KUHN, BERND;
MAERKI, HANS P. y
WANG, HAIYAN

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

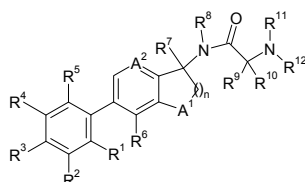
ES 2 529 509 T3

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

Nuevos derivados de aril-benzocicloalquil-amida

- 5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para la terapia o profilaxis de un mamífero y en particular a antagonistas o agonistas inversos del receptor de la bradiquinina B1 (BDKRB1 o B1R) para el tratamiento o profilaxis de glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein (HSPN), la nefropatía creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.
La presente invención proporciona nuevos compuestos de la fórmula (I)



(I)

10 en la que

R¹ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxi-alquilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, halocicloalcoxycarbonilo, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
R² es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
R³ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
R⁴ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
R⁵ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
R⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
R⁷ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R⁸ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R⁹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
o R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;
R¹¹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R¹² es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o -C(O)-R¹³;
R¹³ es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilcicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxihaloalquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilcicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilcicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
R¹⁴ es hidrógeno, alquilo, alcoxi o cicloalquilo;
R¹⁵ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
R¹⁶ es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
A¹ es CR¹⁴, O, NR¹⁵ o S;
A² es CR¹⁶ o N;
n es el número 1, 2 ó 3;
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

Las quininas pertenecen a un grupo de octo- a decapeptidos bioactivos generados a partir del precursor quinínogeno inactivo en un proceso proteolítico gradual en líquidos y tejidos corporales. Las quininas son hormonas formadas por un grupo de péptidos de 9-11 aminoácidos, incluidas la bradiquinina (BK), la calidina (KD/Lys-BK) y sus metabolitos activos (des-Arg⁹-BK y des-Arg¹⁰-calidina/Lys-des-Arg⁹-BK). Las quininas desempeñan un papel fisiológico importante en los procesos inflamatorios y nociceptivos. Los efectos biológicos de la BK y de otras quininas están mediados por dos receptores unidos a la proteína G fisiológicamente distintos (GPCR), llamados BDKRB1 (B1R) y BDKRB2 (B2R). Se cree que en condiciones fisiológicas, el B2R expresado constitutivamente media en los efectos de las quininas circulantes o generadas localmente, ya que el B1R no se expresa en los tejidos normales. El B2R se

expresa constitutivamente en numerosos tipos de células del sistema nervioso central y periférico, en células del endotelio vascular y en células inflamatorias, y se activa por acción de ligandos naturales de vida corta, la BK y la calidina (KD). Una vez sintetizada, la BK causa la vasodilatación y una mayor permeabilidad vascular por interacción con los B2R. Sin embargo, los B2R se desintetizan rápidamente y se internalizan después de la unión y la activación causada por ligandos endógenos. Por la degradación catalítica de las quininas causada por las enzimas, incluidas la carboxipeptidasa N y carboxipeptidasa M, se obtienen la des-Arg⁹-BK (DABK) y la des-Arg¹⁰-calidina/Lys-des-Arg⁹-BK, que activa con preferencia al B1R. Aunque no se expresa en los tejidos normales (ni se expresa en niveles bajos), el B1R se induce rápidamente a raíz de infecciones bacterianas, lesiones de tejidos y liberación de mediadores inflamatorios y se ha observado en neuronas simpáticas, en macrófagos, fibroblastos, células de músculos lisos y endotelio vascular. Los agonistas endógenos del B1R, incluidas la des-Arg⁹-BK y la des-Arg¹⁰-calidina/Lys-des-Arg⁹-BK, son péptidos de duración relativamente larga. Además, después de la estimulación, el B1R no sufre una desensibilización rápida ni internalización. Una vez regulada en sentido creciente, la actividad del B1R persiste en los tejidos dañados o inflamados y se cree que participa en la prolongación de la respuesta patológica a las quininas. Por consiguiente, el B1R parece estar implicado en mantener el dolor crónico, la vasodilatación, el extravasamiento del plasma, el reclutamiento de neutrófilos y también la liberación de mediadores inflamatorios, por ejemplo la IL-1 β , el TNF- α y la IL-6, que mantienen un bucle de realimentación positiva entre la expresión del B1R y la inflamación. La regulación en sentido creciente propuesta para el B1R solamente en estados patológicos, incluida la inflamación, el trauma, las quemaduras, el choque y la alergia, convierte al B1R en una diana farmacológica especialmente atractiva.

El rol propuesto de las quininas en la mediación del dolor y de la inflamación ha impulsado el interés por descubrir antagonistas de la BK que sean potentes y selectivos. Los indicios recientes sugieren que los receptores de la bradiquinina pueden desempeñar también un rol importante en un gran número de procesos patológicos y enfermedades, incluida la lesión por isquemia-repercolación, la retinopatía diabética, la aterosclerosis y las enfermedades renales. Por consiguiente, hay una demanda urgente de nuevos compuestos que sean eficaces para bloquear e invertir la activación de los receptores de la bradiquinina. Tales compuestos podrían ser útiles para gestionar el dolor y la inflamación así como para tratar o prevenir enfermedades y trastornos mediados por la bradiquinina; por otro lado estos compuestos son también útiles como herramientas de investigación.

Tal como se describe en la presente, los compuestos de la fórmula (I) son antagonistas o agonistas inversos del receptor de la bradiquinina, en particular del receptor de la bradiquinina B1 (B1R), y como tales son útiles para el tratamiento y prevención de enfermedades y estados patológicos mediados por la estimulación del mecanismo del receptor de la bradiquinina, por ejemplo el dolor, la inflamación, la vasodilatación, el extravasamiento del plasma, el reclutamiento de neutrófilos, la infiltración del macrófago y demás liberaciones de mediadores inflamatorios, por ejemplo la IL-1 β y el TNF- α .

La patente WO 2004/019868 describe derivados de aril-piridinil-alquilamida que poseen actividad antagonista de receptores de la bradiquinina B₁.

Son objetos de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres ya mencionados previamente y su utilización como sustancias terapéuticamente activas, un proceso para la obtención de dichos compuestos, compuestos intermedios, las composiciones farmacéuticas, los medicamentos que contienen dichos compuestos, sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables, el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, en especial para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein (HSPN), la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos destinados al tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein (HSPN), la nefropatía creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.

El término "agonista" indica un compuesto que intensifica la actividad de otro compuesto o sitio receptor, tal como se define p.ej. en la página 35 del manual "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, 7ª ed., Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. Un "agonista total" efectúa una respuesta completa, mientras que un "agonista parcial" no efectúa la activación completa, aunque ocupe la totalidad de la población del receptor. Un "agonista inverso" produce el efecto opuesto al del agonista, a pesar de que se fije sobre el mismo sitio receptor.

El término "antagonista" indica un compuesto que disminuye o impide la acción de otro compuesto o sitio receptor, tal como se define p.ej. en la página 35 del manual "The Pharmacological Basis of Therapeutics" de Goodman y Gilman, 7ª ed., Macmillan Publ. Company, Canadá, 1985. El antagonista indica en especial un compuesto que atenúa el efecto de un agonista. Un "antagonista competidor" se fija sobre el mismo sitio que el agonista, pero no lo activa, con lo cual bloquea la acción del agonista. Un "antagonista no competidor" se fija sobre un sitio alostérico (no agonista) del receptor para impedir la activación del receptor. Un "antagonista reversible" se fija con un enlace no covalente sobre el receptor, por lo tanto puede "ser eliminado por lavado". Un "antagonista irreversible" se fija con enlace covalente sobre el receptor y no puede desplazarse con otro ligandos competidos ni por lavado.

El término “alcoxi” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alcoxi incluyen al metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y tert-butoxi. Los grupos alcoxi especiales incluyen al metoxi y etoxi. El grupo alcoxi más especial es el metoxi.

5 El término “alcoxialcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxi incluyen al metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi especiales incluyen al metoximetoxi y metoxietoxi.

10 El término “alcoxialcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialcoxialquilo incluyen al metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxi-etoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

15 El término “alcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxialquilo incluyen al metoximetilo, etoximetilo, metoximetilo, etoxietilo, metoxipropilo y etoxipropilo. Los grupos alcoxialquilo especiales incluyen al metoximetilo y metoxietilo. Un grupo alcoxialquilo más especial es el metoximetilo.

20 El término “alcoxycarbonilo” indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxycarbonilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi o etoxi. Un grupo alcoxycarbonilo especial es un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi.

25 El término “alquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, lineal o ramificado, que tiene de 1 a 12 átomos de carbono, en particular de 1 a 7 átomos de carbono, más en especial de 1 a 4 átomos de carbono, por ejemplo metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo, sec-butilo, y tert-butilo. Los grupos alquilo especiales incluyen al metilo o etilo. Un grupo alquilo más especial es el metilo.

30 El término “alquilocicloalquilo” indica un grupo ciclo-alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilocicloalquilo incluyen al metil-ciclopropilo, dimetil-ciclopropilo, metil-ciclobutilo, dimetil-ciclobutilo, metil-ciclopentilo, dimetil-ciclo-pentilo, metil-ciclohexilo y dimetil-ciclohexilo. Los grupos alquilocicloalquilo especiales incluyen al metil-ciclopropilo y dimetil-ciclopropilo.

35 El término “alquilocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alquilocicloalquilo. Los ejemplos de grupos alquilocicloalquilalquilo incluyen al metil-ciclopropilmetilo, dimetil-ciclopropil-metilo, metil-ciclopropiletilo, dimetil-ciclopropiletilo, metil-ciclobutilmetilo, dimetil-ciclobutilmetilo, metil-ciclobutiletilo, dimetil-ciclobutiletilo, metil-cilopentil-metilo, dimetil-cilopentilmetilo, metil-ciclopentiletilo, dimetil-ciclopentiletilo, metil-ciclohexilmetilo, dimetil-ciclohexilmetilo, metil-ciclohexiletilo, dimetil-ciclohexil-etilo, metil-cicloheptilmetilo, dimetil-cicloheptilmetilo, metil-cicloheptiletilo, dimetil-cicloheptiletilo, metil-ciclooctilmetilo, dimetil-ciclooctilmetilo, metil-ciclo-octiletilo y dimetil-ciclooctiletilo.

El término “amino” indica un grupo $-NH_2$.

45 El término “arilo” indica un sistema de anillo carbocíclico aromático, monovalente, mono- o bicíclico, que contiene de 6 a 10 átomos de carbono. Los ejemplos de grupos arilo incluyen al fenilo y naftilo. Un grupo arilo especial es el fenilo.

El término “carbonilo” indica un grupo $-C(O)-$.

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

El término “cicloalcoxi” indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalcoxi incluyen al ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi especial es el ciclopropoxi.

60 El término “cicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxialquilo incluyen al ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.

El término “cicloalcoxycarbonilo” indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxycarbonilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxycarbonilo especial es un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropoxi.

El término “cicloalquilo” indica un grupo hidrocarburo saturado monovalente, monocíclico o bicíclico, de 3 a 10 átomos de carbono, en especial grupo hidrocarburo saturado monovalente monocíclico, de 3 a 8 átomos de carbono. Bicíclico significa que está formado por dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los grupos cicloalquilo especiales son monocíclicos. Los ejemplos de grupos cicloalquilo monocíclicos son el

ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilo bicíclicos son el biciclo[2.2.1]heptanilo o el biciclo[2.2.2]octanilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico especial es el ciclopropilo. El término “cicloalquilalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxi incluyen al

ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi. El término “cicloalquilalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalquilalcoxialquilo incluyen al ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

El término “cicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilalquilo incluyen al ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclobutilpropilo y ciclopentilbutilo.

El término “haloalcoxi” indica un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalcoxi” indica un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes.

Los ejemplos de grupos haloalcoxi incluyen al fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi y pentafluoretoxi. Son grupos haloalcoxi especiales el trifluormetoxi y 2,2-difluoretoxi. Un grupo haloalcoxi más especial es el 2,2-difluoretoxi.

El término “haloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de grupos haloalcoxialquilo incluyen al fluormetoximetilo, difluormetoximetilo, trifluormetoximetilo, fluoretometoximetilo, difluoretometoximetilo, trifluoretometoximetilo, fluormetoxietilo, difluormetoxietilo, trifluormetoxietilo, fluoretometoxietilo, difluoretometoxietilo, trifluoretometoxietilo, fluormetoxipropilo, difluormetoxipropilo, trifluormetoxipropilo, fluoretometoxipropilo, difluoretometoxipropilo y trifluoretometoxipropilo.

El término “haloalcoxycarbonilo” indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo haloalcoxi. Los ejemplos de grupos haloalcoxycarbonilo incluyen un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es fluormetoxi, difluormetoxi, trifluormetoxi, trifluoretoxi, trifluormetiletoxi, trifluordimetiletoxi o pentafluoretoxi.

El término “haloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término “perhaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de grupos haloalquilo incluyen al fluormetilo, difluormetilo, trifluormetilo, trifluoretilo, trifluormetiletilo y pentafluoretilo. Son grupos haloalquilo especiales el trifluormetilo y trifluoretilo.

El término “halocicloalcoxi” indica un grupo cicloalcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalcoxilo incluyen al fluorciclopropoxi, difluorciclopropoxi, fluorciclobutoxi y difluorciclobutoxi.

El término “halocicloalcoxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo halocicloalcoxi. Los ejemplos de grupos halocicloalcoxialquilo incluyen al fluorciclopropoximetilo, difluorciclopropoximetilo, fluorciclopropoxietilo, difluorciclopropoxietilo, fluorciclobutoximetilo, difluorciclobutoximetilo, fluorciclobutoxietilo y difluorciclobutoxietilo.

El término “halocicloalcoxycarbonilo” indica un grupo de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo halocicloalcoxi. Los ejemplos de grupos halocicloalcoxycarbonilo incluyen grupos de la fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es fluorciclopropoximetilo, difluorciclopropoximetilo, fluorciclopropoxietilo, difluorciclopropoxietilo, fluorciclobutoximetilo, difluorciclobutoximetilo, fluorciclobutoxietilo y difluorciclobutoxietilo.

El término “halocicloalquilo” indica un grupo cicloalquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes, en especial por átomos de flúor. Los ejemplos de grupos halocicloalquilo incluyen al fluorciclopropilo, difluorciclopropilo, fluorciclobutilo y difluorciclobutilo.

El término “halocicloalquilalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halocicloalquilo. Los ejemplos de grupos halocicloalquilalquilo incluyen al

fluorociclopropilmetilo, fluorociclopropiletilo, difluorociclopropilmetilo, difluorociclopropiletilo, fluorciclobutilmetilo, fluorciclobutiletilo, difluorciclobutilmetilo y difluorciclobutiletilo.

5 El término “halógeno” y “halo” se emplean aquí de modo indistinto e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Son halógenos especiales el cloro y el flúor.

10 El término “heteroarilo” indica un sistema de anillo heterocíclico aromático monovalente, mono- o bicíclico, de 5 a 12 átomos en el anillo, que contiene 1, 2, 3 ó 4 heteroátomos elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Los ejemplos de grupos heteroarilo incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, triazinilo, azepinilo, diazepinilo, isoxazolilo, benzofuranilo, isotiazolilo, benzotienilo, indolilo, isoindolilo, isobenzofuranilo, bencimidazolilo, benzoxazolilo, benzoisoxazolilo, benzotiazolilo, benzoisotiazolilo, benzooxadiazolilo, benzotiadiazolilo, benzotriazolilo, purinilo, quinolinilo, isoquinolinilo, quinazolinilo y quinoxalinilo. Los grupos heteroarilo especiales incluyen al pirrolilo, furanilo, tienilo, imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, triazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo y isotiazolilo. Los grupos heteroarilo más especiales incluyen al imidazolilo, oxazolilo, tiazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, tetrazolilo, piridinilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, isoxazolilo e isotiazolilo. Otros ejemplos especiales de grupos heteroarilo en la definición del sustituyente R¹ incluyen al imidazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo e isoxazolilo. Otros ejemplos especiales de grupos heteroarilo en la definición del sustituyente R¹³ incluyen al oxadiazolilo y tetrazolilo.

25 El término “heterocicloalquilo” indica un sistema de anillo mono- o bicíclico, saturado o parcialmente insaturado, monovalente, de 4 a 9 átomos, que contiene 1, 2 ó 3 heteroátomos en el anillo, elegidos entre N, O y S, los demás átomos del anillo son carbonos. Bicíclico indica que está formado por dos ciclos, que tienen dos átomos en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace simple o una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son el oxetanilo, azetidino, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidro-tienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son el 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son el dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidro-oxazolilo, tetrahidro-piridinilo o dihidropiranilo. Otro ejemplo de grupo heterocicloalquilo especial es el oxetanilo.

35 El término “hidroxi” indica un grupo -OH.

El término “hidroxialcoxi” un grupo alcoxi, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de grupos hidroxialcoxi incluyen hidroxietoxi, hidroxipropoxi, hidroximetilpropoxi y dihidroxipropoxi.

40 El término “hidroxihaloalquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo y, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un halógeno. Los ejemplos de grupos hidroxihaloalquilo incluyen al hidroxitrifluoretilo, hidroxitrifluorpropilo y hidroxihexafluorpropilo.

45 El término “hidroxialquilo” indica un grupo alquilo, en el que por lo menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxilo. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen al hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo.

50 El término “sales farmacéuticamente aceptables” indica aquellas sales que conservan la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o de los ácidos libres, que no son indeseables en sentido biológico ni en ningún otro sentido. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, por ejemplo el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, con preferencia ácido clorhídrico, o con ácidos orgánicos, por ejemplo con ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales pueden obtenerse por adición de una base inorgánica o una base orgánica a un ácido libre. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, pero no se limitan a: las sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a: sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, de aminas sustituidas, incluidas las aminas sustituidas de origen natural, las aminas cíclicas y las resinas básicas de intercambio iónico, por ejemplo la isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, resinas de polilimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables especialmente preferidas de los compuestos de la fórmula (I) son las sales clorhidrato, las sales del ácido metanosulfónico y las sales del ácido cítrico.

65

Los “ésteres farmacéuticamente aceptables” indican que los compuestos de la fórmula general (I) pueden derivatizarse en sus grupos funcionales para generar derivados, que son capaces de convertirse de nuevo “in vivo” en los compuestos originales. Los ejemplos de tales compuestos incluyen los derivados éster fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, por ejemplo los ésteres de metoximetilo, de metiltiometilo y de pivaloiloximetilo. Además se incluyen también dentro del alcance de la presente invención todos los equivalentes fisiológicamente aceptables de los compuestos de la fórmula general (I), similares a los ésteres metabólicamente lábiles, que son capaces de producir “in vivo” los compuestos originales de la fórmula general (I).

El término “grupo protector” indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo de un compuesto multifuncional, de modo que puede realizarse selectivamente una reacción química en otro sitio reactivo no protegido, en el sentido asociado convencionalmente con este término en la química sintética. Los grupo protectores pueden eliminarse en el momento apropiado, con posterioridad. Los ejemplos de grupos protectores son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxi o grupos protectores de hidroxilo. Los grupos protectores especiales son el grupo tert-butoxicarbonilo (Boc), benciloxycarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores especiales son el tert-butoxicarbonilo (Boc) y el fluorenilmetoxycarbonilo (Fmoc). El grupo protector más especial es el tert-butoxicarbonilo (Boc).

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

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

Son también una forma de ejecución de la presente invención los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables, en particular los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos y sus sales farmacéuticamente aceptables, más en especial los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos, en los que R^1 es haloalcoxi, alcoxicarbonilo, cicloalcoxicarbonilo, haloalcoxicarbonilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dicho heteroarilo sustituido está sustituido de una a tres veces por alquilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es haloalcoxi, alcoxicarbonilo o heteroarilo sustituido, dicho heteroarilo sustituido está sustituido de una a tres veces por alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es haloalcoxi, alcoxicarbonilo, alquiloaxiadiazolilo o alquiltetrazolilo.

Otra forma de ejecución adicional de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquiloaxiadiazolilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es metiloxiadiazolilo.

Otra forma de ejecución adicional de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es alquiltetrazolilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^1 es metiltetrazolilo.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es hidrógeno o halógeno.

Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es halógeno.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^2 es cloro o flúor.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^3 es hidrógeno.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^4 es hidrógeno o halógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁴ es halógeno.

5 Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que es R⁴ es cloro.

10 Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁵ es hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁶ es hidrógeno.

15 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es hidrógeno o alquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁷ es hidrógeno.

20 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁸ es hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

25 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹⁰ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

30 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo.

35 Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un heterocicloalquilo.

Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo o un oxetanilo.

40 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un ciclopropilo.

45 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un oxetanilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹¹ es hidrógeno.

50 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹² es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹² es hidrógeno.

55 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹² es hidrógeno o -C(O)-R¹³.

60 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹² es -C(O)-R¹³.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R¹³ es alcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo,

cicloalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo y cicloalquilo.

5 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, fenilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos fenilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y amino.

10 Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es alcoxi, haloalquilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dicho heteroarilo sustituido está sustituido de una a tres veces por sustituyentes alcoxi.

15 Otra forma de ejecución especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es alcoxi, alcoxialquilo, haloalquilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo, pirimidinilo, o se elige entre fenilo, imidazolilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, tiadiazolilo, piridinilo, piridazinilo y pirimidinilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y amino.

20 Una forma de ejecución más especial de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es alcoxi, haloalquilo, isoxazolilo, oxadiazolilo, piridazinilo, pirimidinilo, o se elige entre isoxazolilo y oxadiazolilo sustituidos de una a tres veces por sustituyentes alcoxi.

25 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es haloalquilo, alcoxiiisoxazolilo, piridazinilo o alcoxipirimidinilo.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es trifluormetilo, metoxiisoxazolilo, piridazinilo o metoxipirimidinilo.

30 Otra forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{13} es trifluormetilo, metoxiisoxazolilo, piridazinilo, pirimidinilo o metoxipirimidinilo.

Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es CR^{14} , O o S.

35 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es CR^{14} .

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es O.

40 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es S.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^1 es NR^{15} .

45 Una forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es CR^{16} .

50 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que A^2 es N.

La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{14} es hidrógeno.

55 La presente invención se refiere también a compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{15} es hidrógeno.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{16} es hidrógeno o halógeno.

60 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que R^{16} es hidrógeno.

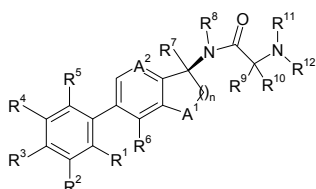
Otra forma de ejecución de la presente invención son también los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que es R^{16} halógeno.

65 Una forma especial de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que es R^{16} es flúor.

Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es el número 1 ó 2.

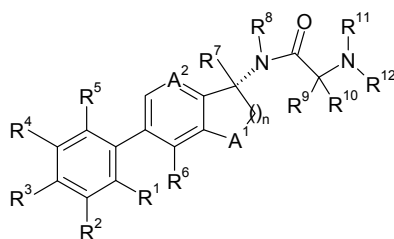
- 5 Otra forma de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, en la que n es el número 1.

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



(Ia)

Otra forma adicional de ejecución de la presente invención son los compuestos de la fórmula (I) aquí descrita, de la fórmula (Ib)



(Ib)

- 15 Los ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita se eligen entre:
- (rac)-2-(1-[[1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carbonil]-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
- 20 {(rac)-5-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- (rac)-2-cloro-6-(1-[[1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
- 25 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
- {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
- 2-cloro-6-((S)-1-[[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carbonil]-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
- 25 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-oxetano-3-carboxílico;
- {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico;
- 30 {(rac)-6-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- (rac)-2-cloro-6-(5-[[1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-benzoato de metilo;
- 35 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- 40 {(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
- {(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
- 45 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- {5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
- 50 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;

- {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 5 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropano-
 10 carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 15 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 20 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 Son también ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita los elegidos entre:
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclo-
 30 propanocarboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del
 35 ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 40 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((R o S)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-
 45 amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((S o R)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 50 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 55 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 60 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido
 65 pirimidina-5-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;

(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;

(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;

((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;

((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;

((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;

((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;

(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;

(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Son también ejemplos especiales de compuestos de la fórmula (I) aquí descrita los elegidos entre:

(1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;

(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;

y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

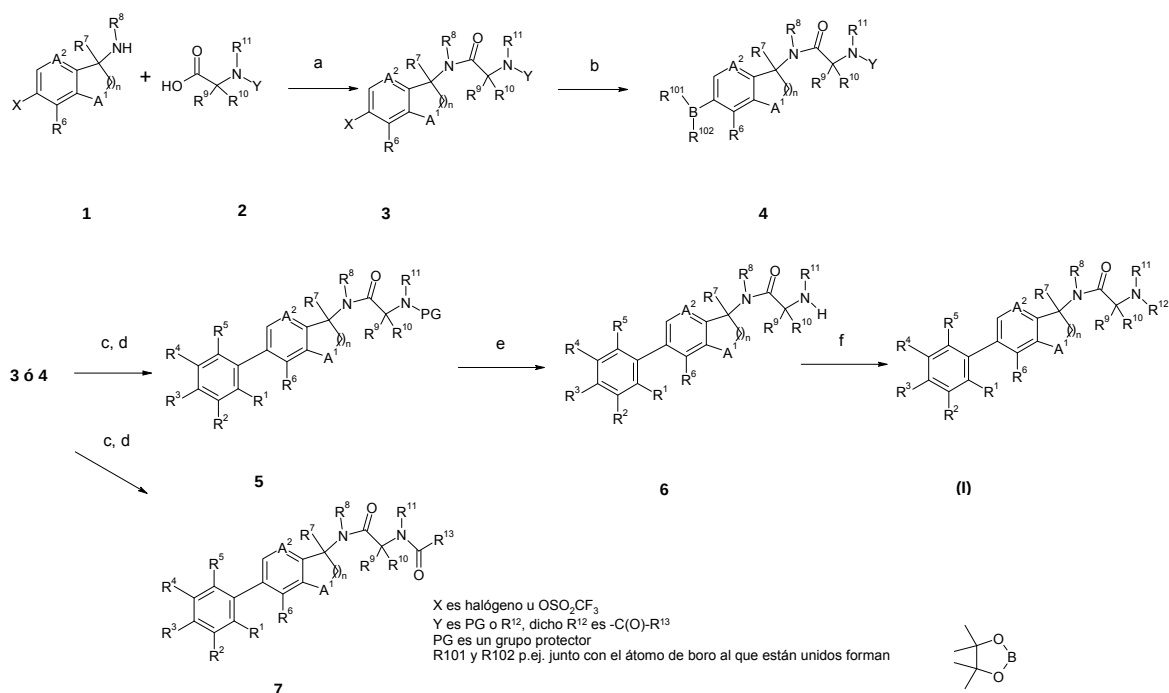
Los procesos de obtención de los compuestos de la fórmula (I) aquí descritos son un objeto de la invención.

La obtención de los compuestos de la fórmula (I) de la presente invención puede llevarse a cabo por métodos de síntesis sucesivos o convergentes. Las síntesis de la invención se representan en los esquemas siguientes. Los expertos ya conocen los procesos necesarios para llevar a cabo la reacción y purificación de los productos resultantes. En caso de que durante la reacción se produzca una mezcla de enantiómeros o de diastereoisómeros, dichos enantiómeros o diastereoisómeros podrán separarse por métodos aquí descritos o por métodos ya conocidos de los expertos, p.ej. cromatografía quiral o cristalización. Los sustituyentes e índice empleados en la siguiente descripción de los procesos tienen los significados definidos anteriormente.

En el presente texto se emplean las abreviaturas siguientes: AcOH = ácido acético, BOC = t-butiloxycarbonilo, BuLi = butil-litio, CDI = 1,1-carbonildiimidazol, CH₂Cl₂ = diclorometano, DBU = 2,3,4,6,7,8,9,10-octahidro-pirimido[1,2-a]azepina, DCE = 1,2-dicloroetano, DIBALH = hidruro de di-i-butilaluminio, DCC = N,N'-diciclohexilcarbodiimida, DMA = N,N-dimetilacetamida, DMAP = 4-dimetilaminopiridina, DMF = N,N-dimetilformamida, EDCI = clorhidrato de la N-(3-dimetil-aminopropil)-N'-etilcarbodiimida, EtOAc = acetato de etilo, EtOH = etanol, Et₂O = éter de dietilo, Et₃N = trietilamina, eq. = equivalentes, HATU = hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio, HPLC = cromatografía de líquidos de alta eficacia, HOBT = 1-hidroxibenzo-triazol, base de Huenig = iPr₂NEt = N-etil-diisopropilamina, IPC = control durante el proceso, LAH = hidruro de litio y aluminio, LDA = diisopropilamida de litio, LiBH₄ = borhidruro de litio, MeOH = metanol, NaBH₃CN = cianoborhidruro sódico, NaBH₄ = borhidruro sódico, NaI = yoduro sódico, Red-Al = hidruro de bis(2-metoxietoxi)aluminio y sodio, RT = t.amb. = temperatura ambiente, TBDMSCI = cloruro de t-butildimetil-sililo, TFA = ácido trifluoracético, THF = tetrahidrofurano, cuant. = rendimiento cuantitativo.

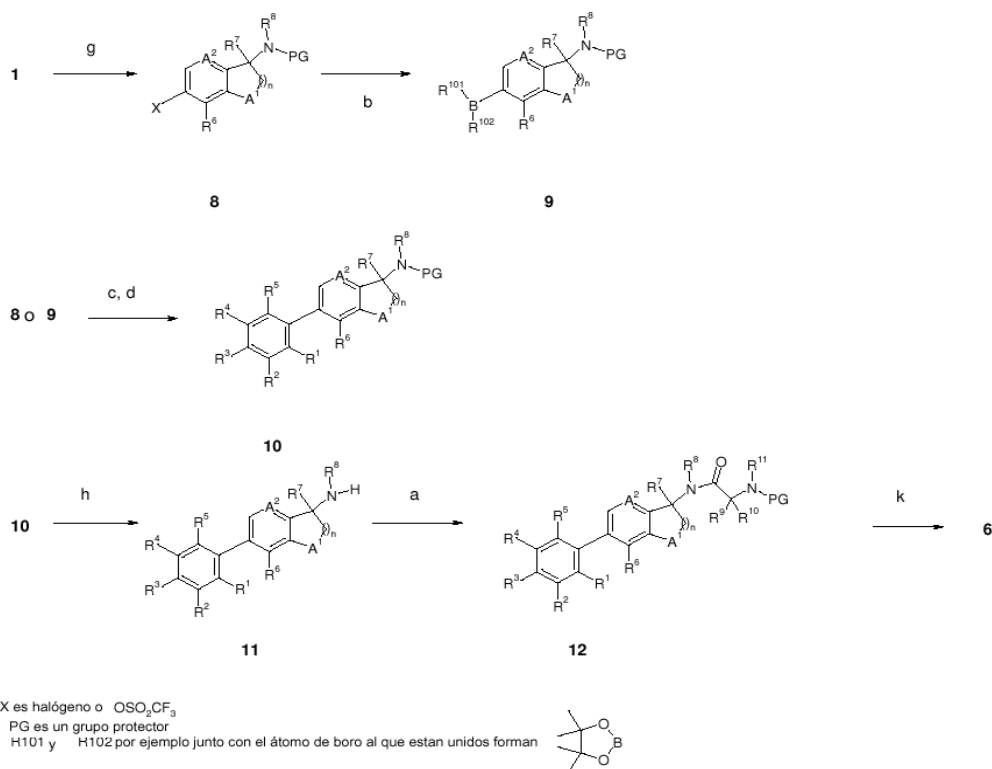
Las aminas 1 (esquema 1a) pueden reaccionar con los ácidos 2 para formar las amidas 3 aplicando métodos de condensación bien conocidos, p.ej. con EDCI (clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida), opcionalmente en presencia del HOBT (1-hidroxibenzo-triazol) y una base, por ejemplo la base de Huenig (N-etil-diisopropilamina), en disolventes del tipo N,N-dimetilformamida, con preferencia entre 0°C y temperatura ambiente o empleando el HATU (hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetra-metiluronio), trietilamina, en N,N-dimetilformamida, con preferencia entre 0°C y temperatura ambiente (paso a). La reacción de las amidas 3 p.ej. con 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en disolventes del tipo sulfóxido de dimetilo o dioxano, en presencia de acetato potásico y catalizadores del tipo dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con diclorometano), a temperaturas de hasta 100°C, permite obtener los compuestos ésteres de ácidos aril-borónicos 4 (paso b). La condensación de haluros de arilo 3 con ácidos aril-borónicos o ésteres de ácidos arilborónicos o la condensación de derivados ésteres de ácidos borónicos 4 con haluros de arilo apropiados para formar los aductos 5 o los compuestos de la fórmula general 7, puede realizarse en las condiciones de reacción de Suzuki, p.ej. en presencia de catalizadores, por ejemplo el acetato de tri-o-tolilfosfina/paladio (II), tetrakis-(trifenilfosfina)-paladio o dicloro[1,1'-bis(di-fenilfosfino)-ferroceno]paladio(II), opcionalmente en forma de un complejo (1:1) con diclorometano y en presencia de una base, por ejemplo fosfato potásico acuoso o no acuoso, carbonato sódico o potásico, en un disolvente, por ejemplo el sulfóxido de dimetilo, tolueno, dioxano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, y en atmósfera inerte, por ejemplo de argón o nitrógeno, en un intervalo de temperaturas comprendido con preferencia entre temperatura ambiente y 130°C (pasos c, d). La eliminación de los grupos protectores presentes en los compuestos 5 puede realizarse en condiciones estándar, bien conocidas, para el correspondiente grupo protector, con lo cual se liberan los compuestos amina libre (paso e). La condensación de los compuestos amina 6 con los derivados apropiados, en las condiciones descritas p.ej. en el paso "a" o que los expertos ya conocen, permite obtener los compuestos de la fórmula general (I) (paso f).

Esquema 1a



Como alternativa (esquema 1b) puede insertarse un grupo protector sobre las aminas de la fórmula 1, formándose las aminas protegidas 8 (paso g). Realizando transformaciones similares a las descritas anteriormente (pasos b, c, d) se obtienen los grupos biarilo con grupos amino protegidos 10. Por eliminación del grupo protector se generan las aminas libres 11 (paso h), que se condensan en las condiciones descritas previamente (paso a) para formar las amidas 12 que llevan de nuevo un grupo protector. Por eliminación de los grupos protectores de los compuestos 12 permite obtener los compuestos 6 (paso k).

Esquema 1b



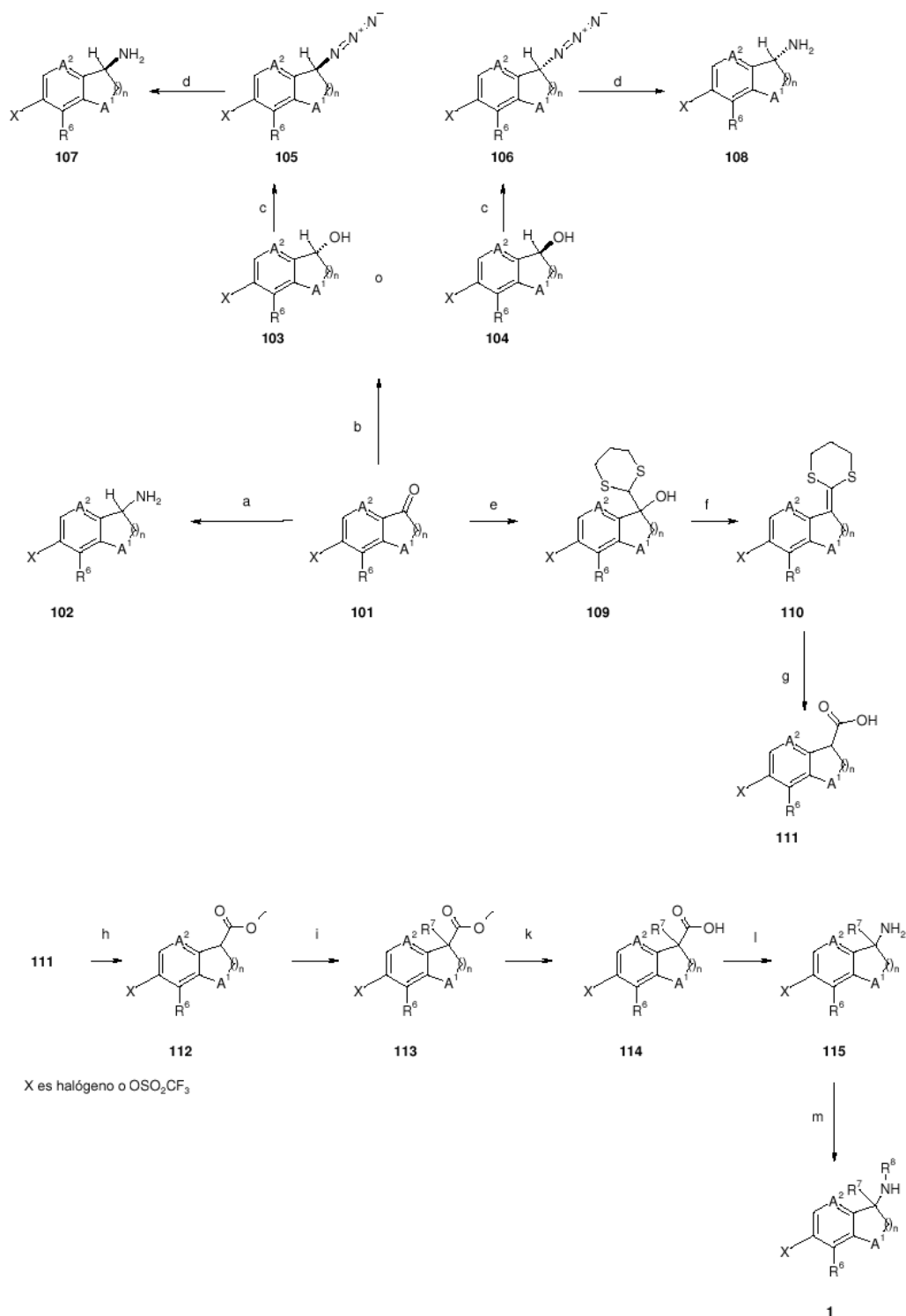
Los derivados de amina 1, 102, 107, 108, 115 y 121 (esquema 2a y 2b) ya son conocidos o pueden obtenerse por procedimientos ya conocidos de química orgánica. Por aminación reductora de los derivados cetona 101, p.ej. mediante tratamiento con cianoborhidruro sódico, acetato amónico, en un disolvente del tipo isopropanol, con preferencia a reflujo se obtienen los derivados amino racémicos 102 (paso a). Los compuestos amina 107 y 108 ópticamente puros u ópticamente enriquecidos pueden obtenerse por métodos diferentes, por ejemplo:

i) por separación de los compuestos amino racémicos 102 en sus antípodas por métodos ya conocidos en la técnica, por ejemplo la separación de las antípodas a través de las sales diastereoméricas por cristalización con ácidos ópticamente puros o por separación de las antípodas por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o bien un eluyente quiral; o bien

ii) por síntesis enantioselectiva partiendo p.ej. de derivados cetona 101: la reducción enantioselectiva de derivados cetona 101 puede realizarse p.ej. con un complejo de borano y sulfuro de dimetilo y, como catalizador, el (S o R)-1-metil-3,3-difenil-tetrahydro-pirrolol[1,2-c][1,3,2]oxaza-borol, en disolventes del tipo tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano, a una temperatura entre -78°C y t.amb., formándose derivados de alcohol secundario ópticamente puros u ópticamente enriquecidos 103 ó 104 (paso b). Los derivados de alcohol secundario 103 ó 104 pueden convertirse después en los correspondientes derivados azido de configuración absoluta invertida, p.ej. por reacción con difenilfosforilazida (DPPA) y 1,8-diazabicyclo-[5,4,0]undeceno-7 (DBU), en un disolvente de tipo tolueno, a una temperatura comprendida con preferencia entre 0°C y t.amb. (paso c). Los derivados azido 105 ó 106 pueden reducirse a los correspondientes derivados amino 107 ó 108 p.ej. por tratamiento con dicloruro de estaño en metanol, en torno a t.amb. o con trifenilfosfina, opcionalmente con una base del tipo hidróxido potásico, con preferencia en mezclas de disolventes, por ejemplo tetrahydrofurano / agua, en torno a temperatura ambiente, formándose los compuestos amino ópticamente puros u ópticamente enriquecidos 107 ó 108 (paso d).

Por adición del 1,3-ditiano-litio (obtenido a partir del 1,3-ditiano y n-butil-litio a una temperatura en torno a -30°C) a las cetonas 101 en disolventes de tipo tetrahydrofurano, a una temperatura entre -30°C y t.amb. se obtienen los compuestos hidroxil 109 (paso e). Por eliminación de agua, p.ej. empleando el ácido p-toluenosulfónico en benceno o tolueno con eliminación de agua en una trampa Dean-Stark, se obtienen las olefinas 110 (paso f). Las olefinas 110 pueden transformarse en los ácidos 111, p.ej. por calentamiento en una mezcla de ácidos acético y clorhídrico, con preferencia a reflujo (paso g). Los ésteres 112, obtenidos por esterificación estándar (paso h), pueden litiarse en posición alfa con la bis(trimetilsilil)acetamida de litio, en disolventes del tipo tetrahydrofurano, a -78°C y la posterior reacción con un haluro de alquilo entre -78°C y t.amb. conduce a los compuestos éster sustituido 113 (paso i). Por hidrólisis del éster, p.ej. empleando trimetilsilanoato sódico en tetrahydrofurano a reflujo se obtienen los ácidos 114 (paso k). Por tratamiento de los ácidos 114 p.ej. con difenilfosforilazida (DPPA) en tolueno, trietilamina a reflujo y por tratamiento del isocianato con trimetilsilanoato sódico en tetrahydrofurano en torno a t.amb. se obtienen las aminas 115 con un sustituyente alquilo R^7 (paso l). Las aminas 115 pueden separarse opcionalmente en sus antípodas mediante la formación de sales diastereoméricas o la separación de las antípodas puede realizarse por métodos cromatográficos específicos, empleando un adsorbente quiral o un eluyente quiral. Opcionalmente pueden alquilarse las aminas 115 sobre el átomo de nitrógeno de la amina, p.ej. por introducción de un grupo Boc, realizando la alquilación por reacción con una base del tipo hidruro sódico, después añadiendo un agente alquilante del tipo haluro de alquilo o cicloalquilo, tosilato de alquilo o cicloalquilo o mesilato de alquilo o cicloalquilo y a continuación eliminando el grupo Boc, con lo cual se obtiene la amina 1 que lleva sustituyentes alquilo o cicloalquilo R^8 (paso m).

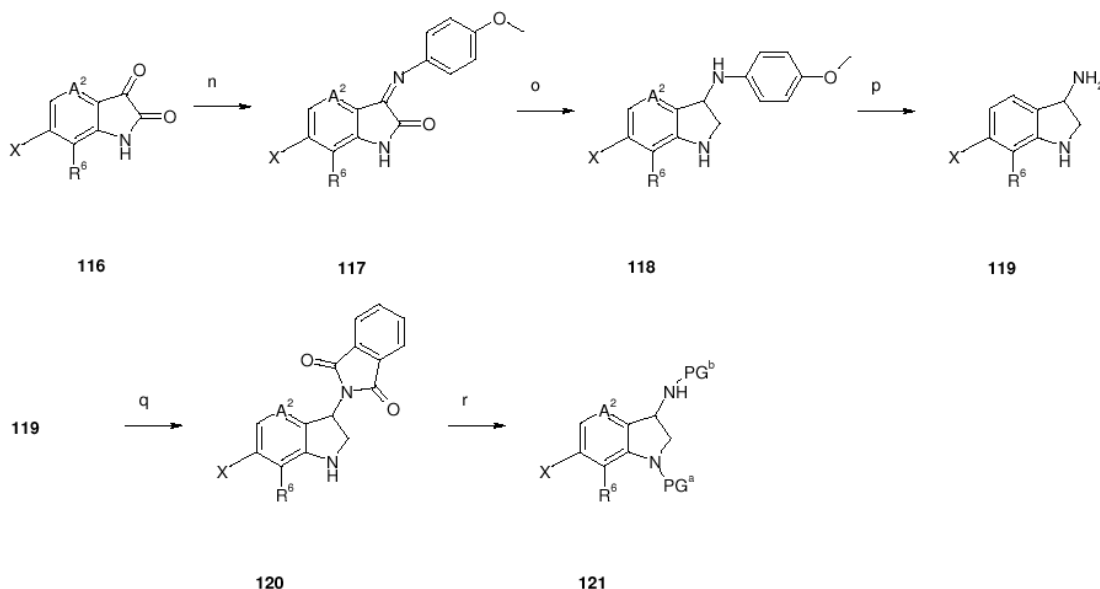
Esquema 2a



Por tratamiento de las 1H-indol-2,3-dionas **116** (esquema 2b) con 4-metoxi-anilina en un disolvente de tipo metanol se obtienen las bases de Schiff **117** (paso n), que pueden reducirse a 2,3-dihidro-1H-indoles sustituidos por metoxi-anilino **118** p.ej. con borhidruro sódico, en un disolvente de tipo metanol, a una temperatura elevada (paso o). Por eliminación del resto metoxi-fenilo con nitrato amónico-cérico, p.ej. en una mezcla de disolventes de acetonitrilo y agua se obtienen los 2,3-dihidro-1H-indoles sustituidos por amino **119** (paso p). Los 2,3-dihidro-1H-indoles sustituidos por amino **121** que llevan dos grupos protectores ortogonales pueden obtenerse a partir de los 2,3-

dihidro-1H-indoles sustituidos por amina 119 introduciendo en primer lugar un grupo protector ftaloílo sobre el resto amina primaria y después introduciendo el grupo protector PG^a, eliminando el resto ftaloílo e introduciendo el grupo protector PG^b (pasos q, r). Los compuestos 121 pueden utilizarse para la transformación ulterior en compuestos de la fórmula (I) aplicando métodos y procedimientos similares a los descritos para la transformación posterior de los compuestos 8 (esquema 1b).

Esquema 2b



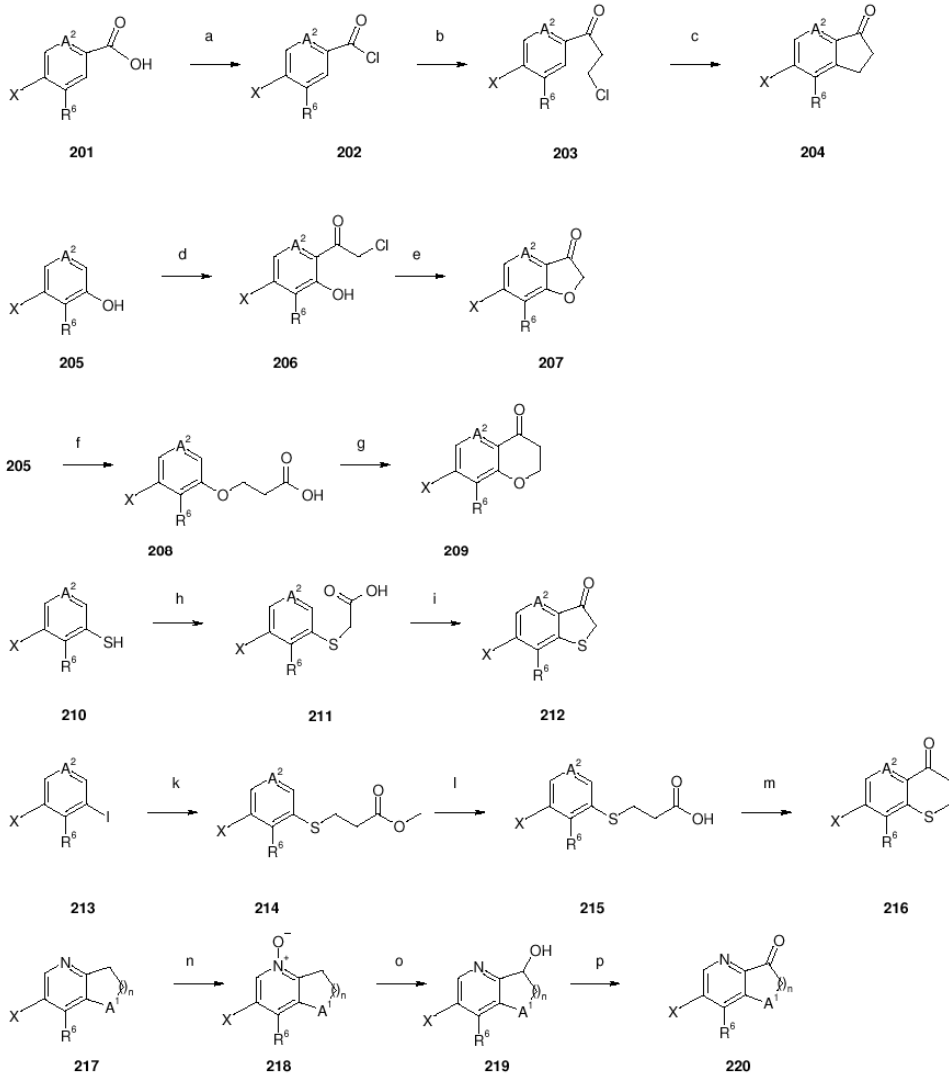
PG^a y PG^b son un grupo protector
X es halógeno o OSO₂CF₃

Los derivados cetona 204, 207, 209, 212, 216 y 220 ya son conocidos o pueden obtenerse por procedimientos conocidos de la técnica. Por lo tanto, los derivados ácido 201 (esquema 3) pueden convertirse en los correspondientes derivados cloruro de ácido 202, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo, en un disolvente del tipo benceno o diclorometano, a una temperatura situada con preferencia entre 0°C y la temperatura de reflujo del disolvente en cuestión (paso a). Por tratamiento de los derivados cloruro de ácido 202 con etileno en presencia de un catalizador ácido de Lewis, por ejemplo el tricloruro de aluminio, en un disolvente del tipo dicloroetano, con preferencia en torno a temperatura ambiente, se forman las cloroetil-cetonas 203, que después pueden hacerse reaccionar en presencia de cloruro de aluminio y opcionalmente un aditivo del tipo cloruro sódico, a temperaturas elevadas (hasta 200°C) para generar las cetonas cíclicas 204 (pasos b, c). Por reacción de derivados fenol 205, p.ej. con cloroacetnitrilo en presencia de cloruro de aluminio y tricloruro de boro, en un disolvente del tipo diclorometano, con preferencia en torno a t.amb. se obtienen los derivados clorometil-cetona 206, que pueden ciclarse y formar las cetonas cíclicas 207 en presencia de una base del tipo trietilamina, en disolventes, tales como p.ej. acetnitrilo (pasos d, e). Por reacción de derivados fenol 205, p.ej. con ácido 3-bromo-propiónico, en presencia de una base de tipo hidróxido sódico, p.ej. en agua, se obtienen los derivados de ácido 3-hidroxipropiónico 208, los derivados de ácido 3-hidroxi-propiónico 208 y pueden ciclarse para formar cetonas cíclicas 209 en presencia de pentacloruro de fósforo y tricloruro de aluminio a una temperatura elevada (pasos f, g). Por reacción de derivados tiofenol 210, p.ej. con ácido 2-cloro-acético en un disolvente del tipo agua y en presencia de una base de tipo hidróxido sódico a temperaturas de hasta la temperatura de reflujo se obtienen los derivados del ácido tioacético 211 (paso h). A continuación pueden convertirse los derivados del ácido tioacético 211 en los correspondientes cloruros de ácido, p.ej. por reacción con cloruro de tionilo a reflujo y seguidamente pueden ciclarse con intervención del tricloruro de aluminio, en un disolvente del tipo 1,2-dicloro-benceno, a temperaturas de hasta 100°C (paso i). Los derivados de yodofenol 213 reaccionan con 3-mercaptopropionatos de alquilo en presencia de mezclas catalíticas, por ejemplo el 1,1'-bis-(difenilfosfina)-ferroceno y el tris-(dibencilidenoacetona)-dipaladio, en disolventes del tipo N,N-dimetilformamida y en presencia de una base del tipo trietilamina, a temperaturas de hasta 100°C para formar los compuestos éster 214 (paso k). Los ácidos libres 215 (obtenidos por hidrólisis de los ésteres en condiciones ácidas o básicas) pueden ciclarse para generar las cetonas 216, p.ej. en ácido sulfúrico concentrado, a temperaturas en torno a t.amb. (pasos l, m). Los derivados de piridina fusionada 217 pueden oxidarse a los correspondientes derivados N-óxido 218, p.ej. empleando el ácido meta-cloro-perbenzoico, en un disolvente del tipo diclorometano, con preferencia en torno a t.amb. o con peróxido de hidrógeno acuoso, en ácido acético, a una temperaturas de hasta la temperatura de reflujo (paso n); por un reordenamiento posterior, p.ej. con anhídrido trifluoracético en diclorometano, a una temperatura en torno a t.amb. y posterior saponificación suave se obtienen los compuestos

hidroxi fusionados 219 (paso o). Los compuestos hidroxi fusionados 219 pueden emplearse directamente para la síntesis de los compuestos amino 1, tal como se describe en el esquema 2 o, como alternativa, por oxidación de los compuestos hidroxi fusionados 219, p.ej. empleando dióxido de manganeso, en un disolvente del tipo diclorometano, con preferencia a t.amb., se obtienen los derivados cetona fusionados 220 (paso p).

5

Esquema 3



15

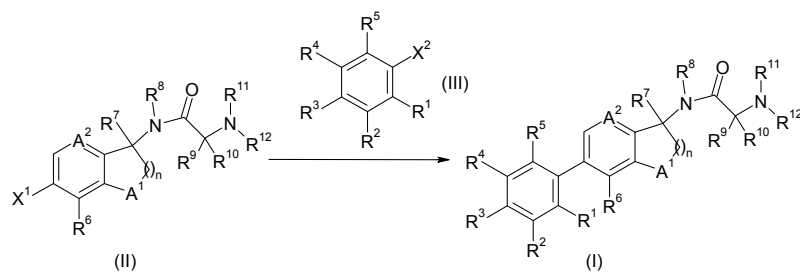
20

25

X es halógeno o OSO₂CF₃

Otra forma de ejecución de la presente invención es un proceso de obtención de un compuesto de la fórmula (I) definida anteriormente, que consiste en la reacción de

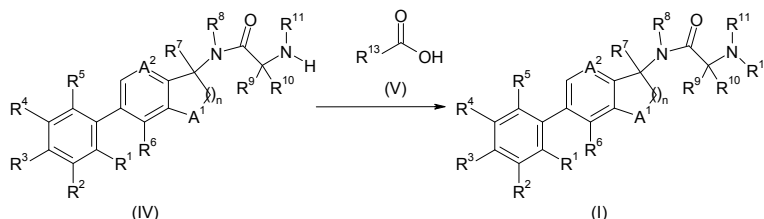
a) un compuesto de la fórmula (II) en presencia de un compuesto de la fórmula (III);



30

En particular en presencia de un catalizador de paladio, en especial el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II), en presencia o ausencia de derivados borónicos, en particular el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), en presencia o ausencia de una base, en especial en presencia de KOAc y K₂CO₃, en un disolvente, en particular DMF y DMSO, a una temperatura comprendida entre la t.amb. y la temperatura de reflujo, en la que A¹, A², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, R¹² y n tienen los significados aquí definidos y en la que X¹ y X² son halógeno, en especial cloro o bromo, ácido borónico o ésteres de ácido borónico, en particular el 4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolanilo; en el caso de que uno de X¹ o X² sea ácido borónico o un éster de ácido borónico, entonces el otro sea halógeno; o

b) un compuesto de la fórmula (IV) en presencia de un compuesto de la fórmula (V);



En particular en presencia de un agente de condensación, en especial el EDCI, HOBT o HATU, en presencia o ausencia de una base, en particular en presencia de la base de Hünig y trietilamina, en un disolvente, en especial en DMF, a una temperatura comprendida entre 0°C y la temperatura de reflujo, en la que A¹, A², R¹, R², R³, R⁴, R⁵, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹, R¹⁰, R¹¹, n tienen los significados aquí definidos y en la que R¹² es -C(O)-R¹³, dicho R¹³ tiene el significado aquí definido.

Es también objeto de la presente invención un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita para uso como sustancia terapéuticamente activa.

Es igualmente objeto de la presente invención una composición farmacéutica que contiene un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito y un vehículo terapéuticamente inerte.

Es también objeto de la presente invención el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de enfermedades causadas por trastornos mediados por la estimulación del mecanismo del receptor de la bradiquinina.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.

Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis.

Una forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.

Otra forma especial de ejecución de la presente invención es un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis.

Otro objeto de la invención es un método para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito.

Otra forma de ejecución de la presente invención es un método para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, dicho método consiste en administrar una cantidad eficaz de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito.

La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para el tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein, la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.

Otra forma de ejecución de la presente invención es el uso de un compuesto de la fórmula (I) aquí descrito para la fabricación de un medicamento destinado al tratamiento o profilaxis de la glomerulonefritis.

Otro objeto de la presente invención consiste en un compuesto de la fórmula (I) aquí descrita, cuando se obtiene con arreglo a uno cualquiera de los procesos descritos.

Procedimientos de ensayo

5 Ensayo de fijación al receptor

Los ensayos de fijación se realizan con membranas de células CHO-K1 que sobreexpresan al receptor de bradiquinina-1.

- 10 Para la fijación se añaden los compuestos antagonistas del receptor de la bradiquinina-1 en varias concentraciones en Tris 50 mM de pH 7,4, MgCl₂ 5 mM junto con calidina 6 nM (Des Arg¹⁰, Leu⁹) [3,4-prolil-3,4-H³(N)] (PerkinElmer, 1,85-4,44 TBq/mmol) a 40 µg de proteína de membrana que contiene aproximadamente 1 fmol de receptor de bradiquinina-1 y se incuban a 27°C durante 15 min. Para determinar la fijación no específica se añaden la Lys-(Des-Arg⁹)-bradiquinina (Bachem) 10 µM. Se recolectan las membranas con placas de GF/B (filtro de fibra de vidrio; PerkinElmer), equilibradas con un 0,5% de polietilenimina, se secan con aire 50°C durante 2 h. Se determina la radiactividad por recuento en un aparato "topcounter" (NXT Packard). Se define la fijación específica como la fijación total menos la fijación no específica y normalmente constituye un 90-95% de la fijación total. La actividad antagonista se expresa como Ki: la concentración de inhibidor requerida para lograr un 50% de inhibición de la fijación específica corregida con la concentración del radioligando.

20 Ensayo de movilización del calcio

- Se cultivan las células GeneBLAzer[®] Bradiquinina (B1)-NFAT-bla CHO-K1 (de Invitrogen) que sobreexpresan de modo estable el receptor humano de la bradiquinina 1 en un medio DMEM (con contenido elevado de glucosa) suplementado con un 10% de FBS dializado, un 1% de NEAA (aminoácidos no esenciales), un 1% penicilina/estreptomicina, un 1% de G418 y 0,1 mg/ml de zeocina.
- 25 Para este ensayo se cultivan las células a 37°C durante una noche en placas de poliestireno negro de 384 hoyos de fondo plano transparente (Costar) con un 5% de CO₂. Después de lavar con DMEM, Hepes 20 mM, probenecida 2,5 mM, un 0,1% de BSA (tampón de ensayo DMEM) se cargan las células con Fluo-4 4 µM en el mismo tampón de ensayo DMEM a 30°C durante 2 horas. Se separa el exceso de colorante y se lavan las células con tampón de ensayo DMEM. Se preparan las placas de compuesto de 384 hoyos con tampón de ensayo DMEM / un 0,5% de DMSO con o sin diversas concentraciones de los compuestos de ensayo. Normalmente se ensayan la actividad agonista y antagonista de los compuestos.

- 35 Se añaden los compuestos a la placa de ensayo y se hace el seguimiento de la actividad agonista en forma de fluorescencia durante 80 segundos en un aparato FLIPR (excitación: 488 nm; emisión: 510-570 nm; Molecular Devices). Después de incubar a 30°C durante 20-30 min se añade el MCP-1 20 nM (R&D; Roche) y de nuevo se hace el seguimiento de la fluorescencia durante 80 segundos. Los incrementos del calcio intracelular se expresan como fluorescencia máxima después de la exposición al agonista menos la fluorescencia basal antes de la exposición. La actividad del antagonista se indica como la concentración de inhibidor que se requiere para conseguir una inhibición del 50 % de los incrementos específicos de calcio.

ej.	fijación B1R Ki [M]	movilización del Ca IC50 [M]	ej.	fijación B1R Ki [M]	movilización del Ca IC50 [M]
1	2,17	2,25	32	0,4580	0,0956
2	0,146	0,0768	33	0,0189	0,0005
3	0,123	0,0474	34	0,0151	0,0006
4	0,0202	0,002	35	0,0171	0,0005
5	0,0062	0,0006	36	0,3606	0,0036
6	0,381	0,455	37	0,5908	0,3006
7	0,0374	0,0286	38	0,0030	0,0002
8	0,0303	0,0244	39	0,0075	0,0006
9	0,236	0,0826	40	0,1298	0,0352
10	0,522	0,118	41	0,0040	0,0002
11	0,0416	0,004	42	0,0040	0,0002
12	0,0044	0,0005	43	0,0063	0,0003
13	0,0095	0,0005	45	1,5296	0,7006
14	0,212	0,0248	46	0,0191	0,0047
15	0,170	0,0246	47	0,0054	0,0002
16	0,0110	0,0005	48	0,0238	0,0040
17	0,0059	0,0006	50	0,0048	0,0004
18	0,0067	0,0005	51	0,0118	0,0027
19	0,0333	0,0045	52	0,0257	0,0043
20	0,0240	0,0036	53	0,0036	0,0004

21	0,0095	0,0023	54	0,0632	0,0058
22	0,0066	0,0008	55	0,2108	0,0611
23	0,669	0,332	56	0,0045	0,0002
24	0,0364	0,005	57	0,0058	0,0004
25	0,0031	0,0001	58	0,0063	0,0004
26	0,0026	0,0002	59	0,0035	0,0003
27	0,0036	0,0004	61	0,2644	0,0174
28	0,0041	0,0003	62	0,0122	0,0048
29	0,0095	0,0034	63	0,0048	0,0002
30	0,0039	0,0001	64	0,0071	0,0005
31	0,4754	0,1353	65	0,0044	0,0002

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 500 μM , otros compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,00005 μM y 5 μM . Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos tienen valores K_i comprendidos entre 0,0000001 μM y 1000 μM , los compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,0000005 μM y 500 μM , otros compuestos especiales tienen valores IC_{50} comprendidos entre 0,000005 μM y 50 μM . Los resultados se han obtenido efectuando los ensayos de fijación y/o de movilización del calcio recién descritos.

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse como medicamentos (p.ej. en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas pueden administrarse por vía interna, por ejemplo oral (p.ej. en forma de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura o blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), nasal (p.ej. en forma de nebulizadores nasales) o rectal (p.ej. en forma de supositorios). Sin embargo, la administración puede realizarse también por vía parenteral, por ejemplo intramuscular o intravenosa (p.ej. en forma de soluciones inyectables).

Los compuestos de la fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables pueden procesarse con adyuvantes inorgánicos u orgánicos, farmacéuticamente inertes, para la producción de tabletas, tabletas recubiertas, grageas, cápsulas de gelatina dura. Como adyuvantes para las tabletas, grageas o cápsulas de gelatina dura pueden utilizarse la lactosa, el almidón de maíz o sus derivados, el talco, el ácido esteárico y sus sales, etc.

Los adyuvantes idóneos para las cápsulas de gelatina blanda son por ejemplo, los aceites vegetales, las ceras, las grasas, las sustancias semisólidas, los polioles líquidos, etc.

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

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

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

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

La dosificación puede variar dentro de amplios límites y, como es obvio, deberá ajustarse a las necesidades individuales de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral puede ser apropiada una dosificación diaria de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, con preferencia de 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (p.ej. unos 300 mg por persona), dividida con preferencia en 1-3 dosis individuales, que pueden tener, por ejemplo, la misma cantidad cada una. Sin embargo, como es obvio, podrá rebasarse el límite superior antes mencionados si se considera indicado.

Con arreglo a la invención, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables pueden utilizarse para el tratamiento o profilaxis del dolor, incluidos, por ejemplo, el dolor visceral (por ejemplo de pancreatitis, cistitis intersticial, cólico renal, prostatitis, dolor pélvico crónico), dolor neuropático (por ejemplo de neuralgia post-herpética, dolor zoster agudo, lesión nerviosa, de las "dinias", p.ej., vulvodinia, dolor de extremidades fantasma, avulsiones de raíz, radiculopatía, mononeuropatía traumática dolorosa, neuropatía de atrapamiento doloroso, síndrome del túnel carpinal, neuropatía ulnar, síndrome de túnel tarsal, neuropatía diabética dolorosa, polineuropatía dolorosa, neuralgia de trigémino, síndromes de dolor central (causados potencialmente por cualquier lesión virtualmente en cualquier nivel del sistema nervioso, incluidas, pero sin limitarse a ellas: la apoplejía, la

esclerosis múltiple, la lesión de la médula espinal) y los síndromes de dolor postquirúrgico (p.ej. síndrome post-mastectomía, síndrome post-toracotomía, dolor de muñón), dolor óseo y articular (osteoartritis), dolor de la espina dorsal (p.ej. dolor agudo y crónico de la columna vertebral inferior, dolor de cuello, estenosis espinal), dolor de hombro, dolor por movimiento repetitivos, dolor dental, dolor de garganta, dolor de cáncer, dolor miofascial (lesión muscular, fibromialgia), dolor postoperatorio, perioperatorio y analgesia prioritaria (incluida, pero sin limitarse a: la cirugía general, ortopédica y ginecológica), el dolor crónico, la dismenorrea (primaria y secundaria) así como el dolor asociado con la angina de pecho y el dolor inflamatorio de orígenes diversos (p.ej. osteoartritis, artritis reumatoide, enfermedades reumáticas, teno-sinovitis y gota, espondilitis anquilosante, bursitis).

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos pueden utilizarse también para tratar las vías respiratorias hiperactivas y para tratar los episodios inflamatorios asociados con las enfermedades de las vías respiratorias (p.ej. el asma, incluidos el asma alérgico (atópico o no atópico) así como la broncoconstricción inducida por el ejercicio, el asma laboral, la exacerbación viral o bacteriana del asma, otros asma no alérgicos y el síndrome del "niño jadeante").

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos pueden utilizarse también para tratar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que incluye el enfisema, el síndrome del distrés respiratorio del adulto, la bronquitis, la neumonía, la rinitis alérgica (estacional o perenne) y la rinitis vasomotora. Pueden ser también eficaces contra la neumoconiosis, incluidas la aluminosis, la antracosis, la asbestosis, la calicosis, la ptílosis, la siderosis, la silicosis, la tabacosis y la bisinosis.

En otra forma de ejecución, los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos pueden utilizarse también para el tratamiento de la enfermedad del intestino inflamatorio, incluidas las enfermedad de Crohn y la colitis ulcerante, el síndrome del intestino irritable, la pancreatitis, la nefritis, la cistitis (cistitis intersticial), la uveítis, los trastornos inflamatorios de la piel, por ejemplo la psoriasis y el eccema, la artritis reumatoide y el edema resultante de un trauma asociado con quemaduras, esguinces o fracturas, el edema cerebral, la inflamación cerebral, la apoplejía y el angioedema.

Los compuestos de la fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables aquí descritos pueden utilizarse también para el tratamiento de la glomerulonefritis y otras enfermedades renales inflamatorias, incluida la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein (HSPN) y la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA. Pueden utilizarse también para tratar la obesidad, la diabetes, la vasculopatía diabética, la neuropatía diabética, la retinopatía diabética, la resistencia post-capilar o los síntomas diabéticos asociados con la insulinitis (p.ej. hiperglicemia, diuresis, proteinuria y una excreción urinaria aumentada de nitritos y de caliceína). Pueden utilizarse también como relajantes de músculos lisos para el tratamiento de espasmos del tracto gastrointestinal o del útero.

Pueden ser eficaces también contra las enfermedades hepáticas, la esclerosis múltiple, las enfermedades cardiovasculares, p.ej. la aterosclerosis, el fallo cardíaco congestivo, el infarto de miocardio; las enfermedades neurodegenerativas, p.ej., la enfermedad de Parkinson y la de Alzheimer, la epilepsia, el choque séptico, p.ej. como agentes anti-hipovolémicos y/o anti-hipotensivos, las cefaleas, incluido el dolor de cabeza de aparición irregular, las migrañas, incluidos el uso profiláctico y el agudo, la apoplejía, el trauma craneal cerrado, el cáncer, la sepsis, la gingivitis, la osteoporosis, la hiperplasia benigna de próstata y la vejiga hiperactiva. Los modelos animales de estas enfermedades y estados patológicos ya son bien conocidos en la técnica general y pueden ser apropiados para evaluar las utilidades potenciales de los compuestos de la presente invención. Finalmente, los compuestos de la presente invención son útiles también como herramientas de investigación ("in vivo" e "in vitro").

La invención se ilustra seguidamente con los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

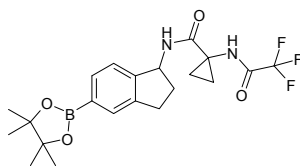
En el caso de los ejemplos de obtención, en los que los compuestos resulten en forma de mezclas de enantiómeros, los enantiómeros puros podrán separarse por los métodos aquí descritos o por métodos que los expertos en química orgánica ya conocen, p.ej. por cromatografía quiral o por cristalización.

Ejemplos

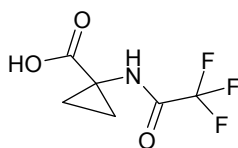
Todos los compuestos de los ejemplos se obtienen en atmósfera de argón.

Compuesto intermedio A-1

[(rac)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

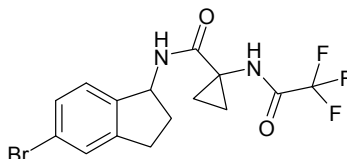


[A] ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico



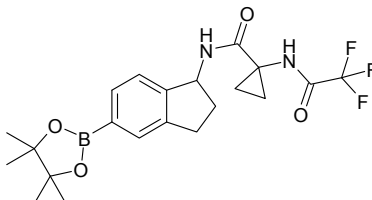
Se añade el ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (2,483 g, 23,8 mmoles) al MeOH (60 ml), formándose una suspensión blanca. Se le añaden la Et₃N (2,65 g, 3,65 ml, 26,2 mmoles) y trifluor-acetato de etilo (3,72 g, 3,12 ml, 26,2 mmoles) y se agita la mezcla a t.amb. Después de 24 h se vierte esta sobre hielo, se acidifica con HCl 1 N y se extrae cuatro veces con EtOAc. Se lava la fase orgánica una vez con agua y una vez con HCl 1 N, se seca con MgSO₄, se filtra y se concentra; se seca el residuo formado con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,07 g, 87%) en forma de sólido incoloro. EM = 196,0 (M-H⁺).

10 [B] ((rac)-5-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



Se disuelven el ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclo-propanocarboxílico (390 mg, 1,98 mmoles) y el HATU (753 mg, 1,98 mmoles) en DMF (12 ml), se les añade la Et₃N (601 mg, 828 µl, 5,94 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos. Después se le añade la (rac)-5-bromo-indan-1-ilamina (0,42 g, 1,98 mmoles) disuelta en DMF (3 ml) y se agita la mezcla a t.amb. durante 15 h. Se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,876 g) que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 5% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,64 g, 83%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM = 389,0 (M-H⁺, 1Br).

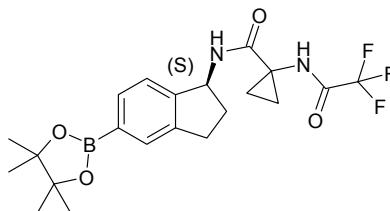
20 [C] [(rac)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



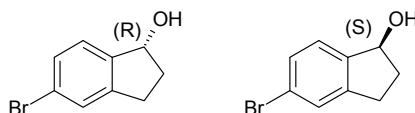
Se disuelven la ((rac)-5-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (1,32 g, 3,37 mmoles), el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) (1,71 g, 6,75 mmoles), acetato potásico (994 mg, 10,1 mmoles) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) (123 mg, 169 µmoles, 0,05 equiv.) en dioxano (33,7 ml) y se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 3 h. Se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (2,370 g) que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,06 g, 72%) en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 439,2 (MH⁺).

Compuesto intermedio A-2

[(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico

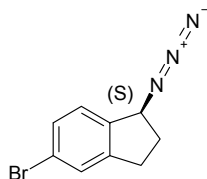


35 [A] (R)-5-bromo-indan-1-ol y (S)-5-bromo-indan-1-ol



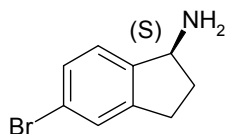
Se disuelve el [S]-1-metil-3,3-difenilhexahidropirrol-[1,2-c][1,3,2]oxazaborol (7,11 ml, 7,11 mmoles, 0,15 equiv.) en CH_2Cl_2 (200 ml), se le añade un complejo de borano-sulfuro de metilo (3,96 g, 4,95 ml, 52,1 mmoles) con agitación intensa y se enfría la solución a -70°C . Después se le añade por goteo (0,5 ml/min) a menos de -75°C una solución de 5-bromo-indan-1-ona (10,0 g, 47,4 mmoles) en CH_2Cl_2 (50,0 ml). Se calienta la mezcla reaccionante muy lentamente en un baño de CO_2 /acetona a t.amb. durante una noche. Después se le añade lentamente agua fría (50 ml) (espumación) y se extrae la mezcla reaccionante dos veces con CH_2Cl_2 . Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (10,786 g) que se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado enriquecido (9,716 g, R:S = 88:12). Después se separa esta mezcla por cromatografía HPLC (columna Chiralpak AD HPLC, EtOH al 5% en heptano), obteniéndose el (R)-5-bromo-indan-1-ol, $[\alpha]_{20}^D = -4,288$, (c = 1,259 en MeOH) (7,83 g, 78%) y el (S)-5-bromo-indan-1-ol, $[\alpha]_{20}^D = +4,294$, (c = 1,025 en MeOH) (1,16 g, 12%), ambos en forma de sólidos ligeramente amarillos.

[B] (S)-1-azido-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno



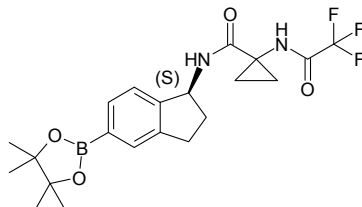
Se disuelve el (R)-5-bromo-indan-1-ol (7,47 g, 35,1 mmoles) en tolueno (175 ml) y se enfría la mezcla a 2°C , se trata con la difenilfosforil-azida (12,5 g, 10,2 ml, 45,6 mmoles) y una solución del 1,8-diazabicyclo[5.4.0]-undec-7-eno (7,47 g, 7,4 ml, 49,1 mmoles) en tolueno (3,0 ml). Después se agita la mezcla reaccionante a $2-5^\circ\text{C}$ durante 2 h y se calienta lentamente a t.amb. Se vierte sobre H_2O (200 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 150 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (10,731 g) que se purifica por cromatografía flash (70 g de gel de sílice, EtOAc del 5 al 10% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,10 g, 97%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 236,9 (M^+ , 1Br).

[C] (S)-5-bromo-indan-1-ilamina



Se disuelve el (S)-1-azido-5-bromo-2,3-dihidro-1H-indeno (8,09 g, 34,0 mmoles) en THF (155 ml), se le añaden agua (17,2 ml) y trifetilfosfina (9,8 g, 37,4 mmoles). A esta mezcla se le añade por goteo por debajo de 25°C el hidróxido potásico (1,0 N, 34,0 ml, 34,0 mmoles) y se continúa la agitación a t.amb. durante una noche. Se vierte la mezcla reaccionante sobre H_2O (150 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (17,34 g), que se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 40% en CH_2Cl_2), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,81 g, 81%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 211 (M^+ , 1Br).

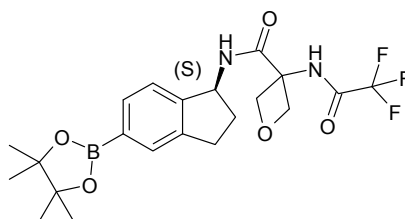
[D] [(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención de los compuestos intermedios A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (S)-5-bromo-indan-1-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((S)-5-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropano-carboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 439,3 (MH^+).

Compuesto intermedio A-3

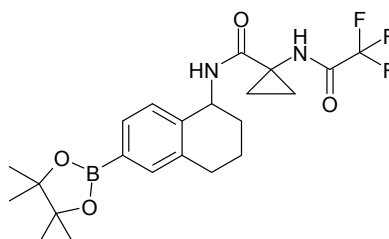
[(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-oxetano-3-carboxílico



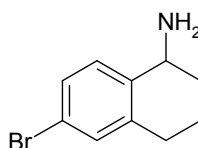
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (S)-5-bromo-indan-1-ilamina con el ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico (obtenido a partir del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico y el trifluor-acetato de etilo de modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((S)-5-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite viscoso, de color marrón oscuro. EM = 453,3 (M-H⁺).

Compuesto intermedio A-4

[(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

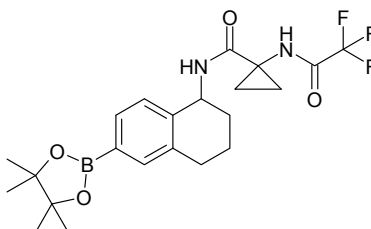


[A] (rac)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-amina



Se suspende la 6-bromo-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona (9,5 g, 42,2 mmoles) en 2-propanol (250 ml); se le añaden el NaBH₃CN (13,3 g, 211 mmoles) y acetato amónico (65,1 g, 844 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante 4 horas. Después se calienta a refluxo y se continúa la agitación durante 22 horas. Se enfría la mezcla reaccionante a t.amb. y se vierte sobre H₂O fría (500 ml); se ajusta el pH a >10 con una solución de hidróxido sódico y se extrae la mezcla con CH₂Cl₂ (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (9,842 g) que se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, MeOH del 2 al 10% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (8,08 g, 85%) en forma de aceite ligeramente rojo. EM = 226,0 (MH⁺, 1Br).

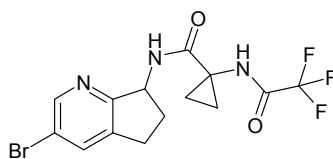
[B] [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



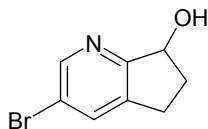
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (rac)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidronaftaleno-1-amina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoracetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((rac)-6-bromo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM = 453,2 (MH⁺).

Compuesto intermedio A-5

((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico

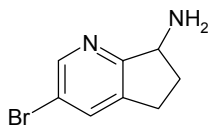


[A] (rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ol



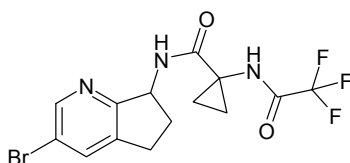
Se disuelve el 1-óxido de 3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridina (6,97 g, 32,6 mmoles) en CH₂Cl₂ (150 ml); se le añade por goteo por debajo de 25°C el anhídrido trifluoracético (20,5 g, 13,6 ml, 97,7 mmoles) con agitación intensa y se continúa la agitación a t.amb. durante 6 horas. Se trata la mezcla con una solución acuosa 1 M de NaOH. Se agita la mezcla acuosa durante dos horas y se extrae tres veces con una mezcla 4:1 de CH₂Cl₂ / 2-propanol. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (6,279 g), que se purifica por cromatografía flash (50 g de gel de sílice, EtOAc del 20 al 100% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,38 g, 77%) en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 214,0 (MH⁺, 1Br).

[B] (rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamina



Se disuelven el (rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ol (4,84 g, 22,6 mmoles) y la isoindolina-1,3-diona (3,66 g, 24,9 mmoles) en THF (130 ml); se le añaden por debajo de 5°C la trietilfosfina (7,41 g, 28,3 mmoles) y una solución de azodicarboxilato de di-tert-butilo (6,25 g, 27,1 mmoles) en THF (3,0 ml); se continúa la agitación a t.amb. durante 20 horas. Se concentra la mezcla reaccionante con vacío, formándose un producto en bruto (23,507 g), que se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50% en heptano), obteniéndose la 2-((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-ciclopenta[b]piridin-7-il)isoindolina-1,3-diona (11,114 g, impura). Se disuelve este compuesto intermedio en etanol (140 ml), se le añade con agitación la hidrazina hidratada (3,01 g, 2,95 ml, 75,1 mmoles) y se calienta la mezcla reaccionante a reflujo. Después de 2 horas se vierte sobre NaOH 1 N (150 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (2 x 100 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (8,845 g), que se purifica por cromatografía flash (100 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 20% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (1,80 g, 37%) en forma de aceite púrpura. EM = 213,0 (MH⁺, 1Br).

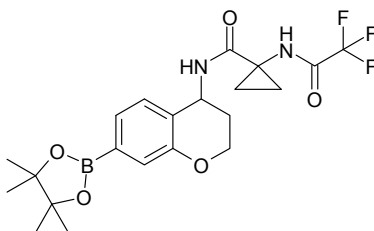
[C] ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico



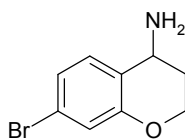
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la (rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoracetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido gris. EM = 392,0 (MH⁺, 1Br).

Compuesto intermedio A-6

[(rac)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-croman-4-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

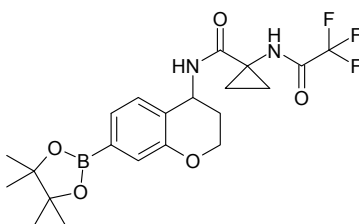


[A] (rac)-7-bromo-croman-4-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-2 [B] y A-2 [C] se trata el (rac)-7-bromo-croman-4-ol, obtenido a partir de la 7-bromo-croman-4-ona con borhidruro sódico en etanol a 60 – 70°C, con la difenilfosforil-azida y el DBU en tolueno, formándose el (rac)-4-azido-7-bromo-cromano, que después se reduce con trifenilfosfina en THF / agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 227 (M^+ , 1Br).

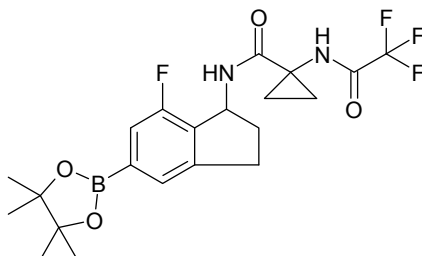
[B] [(rac)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-croman-4-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



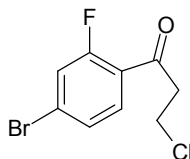
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (rac)-7-bromo-croman-4-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((rac)-7-bromo-croman-4-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropano-carboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 453,2 ($M-H^+$).

Compuesto intermedio A-7

[(rac)-7-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico

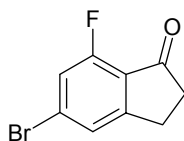


[A] 1-(4-bromo-2-fluor-fenil)-3-cloro-propan-1-ona



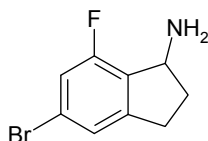
A una suspensión del ácido 4-bromo-2-fluor-benzoico (10 g, 45,65 mmoles) en benceno (50 ml) se le añade el cloruro de tionilo (7,8 ml, 12,79 g, 91,32 mmoles) y se calienta la mezcla resultante a reflujo durante 12 horas. Se evapora el cloruro de tionilo, se diluye la mezcla reaccionante con 1,2-dicloroetano (50 ml) y se le añade a temperatura ambiente una suspensión de cloruro de aluminio (5,7 g, 42,53 mmoles) en 1,2 dicloroetano (50 ml). Se hace burbujear etileno a través de la mezcla reaccionante durante 5 horas y se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas más. Se trata con HCl 2 N (50 ml). Se separan las fases. Se extrae la fase acuosa dos veces con 100 ml de diclorometano. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con una solución saturada de bicarbonato sódico (50 ml) y agua (50 ml). Se secan con Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida, formándose el producto en bruto, que se purifica después por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo del 0 al 5% en hexano), obteniéndose 8,6 g (71%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido rojizo.

[B] 5-bromo-7-fluor-indan-1-ona



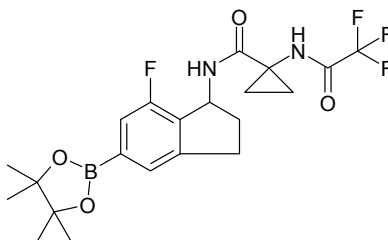
A una mezcla de AlCl_3 (37,5 g, 282,48 mmoles) y NaCl (11 g, 188,32 mmoles) se le añade a 130°C la 1-(4-bromo-2-fluor-fenil)-3-cloro-propan-1-ona (5 g, 18,83 mmoles). Se incrementa la temperatura de la mezcla reaccionante lentamente a 180°C y se mantiene durante 1 hora. Se enfría, se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae dos veces con acetato de etilo (2 x 100 ml). Se reúnen las fases de acetato de etilo, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, formándose el producto en bruto, que se purifica por cromatografía de columna (gel de sílice, acetato de etilo del 5 al 10% en hexano), obteniéndose 2,4 g (55%) del compuesto epigrafiado en forma de sólido marrón. $\text{EM} = 229,2$ (MH^+ , 1Br).

[C] (rac)-5-bromo-7-fluor-indan-1-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-4 [A] se hace reaccionar a reflujo la 5-bromo-7-fluor-indan-1-ona con cianoborhidruro sódico y acetato amónico en 2-propanol, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. $\text{EM} = 228$ (M-H^+ , 1Br).

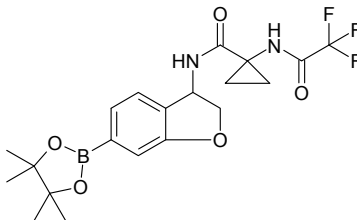
[D] [(rac)-7-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



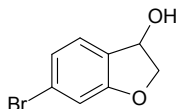
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (rac)-5-bromo-7-fluor-indan-1-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((rac)-5-bromo-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. $\text{EM}=455,2$ (M-H^+).

Compuesto intermedio A-8

[(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico

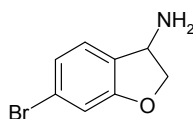


[A] (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ol



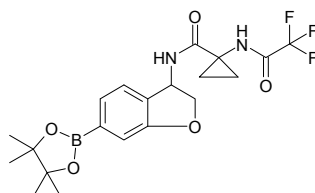
A una solución de la 6-bromo-benzofuran-3-ona (10,5 g, 49,28 mmoles) en metanol (100 ml) se le añade a 0°C el NaBH_4 (2,37 g, 64,07 mmoles). Se agita la mezcla reaccionante a temperatura ambiente durante 2 horas. Después se trata con una solución saturada de cloruro amónico (50 ml) y se extrae dos veces con acetato de etilo (2 x 50 ml). Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran a presión reducida, obteniéndose 9,75 g (92%) del compuesto epigrafiado en forma de líquido incoloro.

[B] (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la preparación del compuesto intermedio A-2 [B] y A-2 [C] se trata el (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ol con la difenilfosforil-azida y el DBU en tolueno, formándose el (rac)-3-azido-6-bromo-2,3-dihidro-benzofurano, que después se reduce con la trifenilfosfina en THF / agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 213 (M^+ , 1Br).

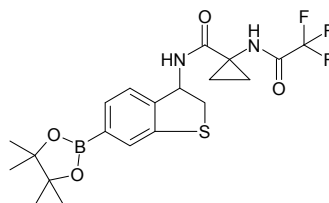
[C] [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



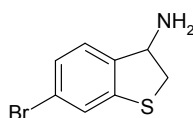
De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoracetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 439,2 ($M-H^+$).

Compuesto intermedio A-9

[(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

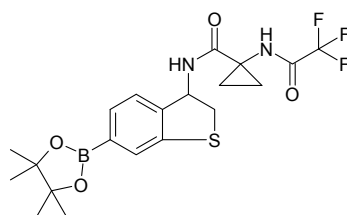


[A] (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilamina



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-8 [A], el compuesto intermedio A-2 [B] y A-2 [C] se hace reaccionar la 6-bromo-benzo[b]tiofen-3-ona con borhidruro sódico en etanol, formándose el (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ol, que después se hace reaccionar con la difenilfosforil-azida y DBU en tolueno, obteniéndose el (rac)-3-azido-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofeno, que se reduce con trifenilfosfina en THF / agua, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 229 (M^+ , 1Br).

[B] [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

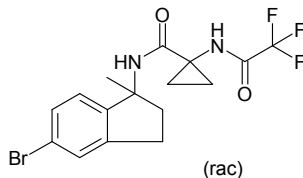


De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] se condensa la (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoracetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [A]), formándose la ((rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico, que después se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5'-

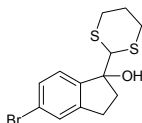
octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM = 455,4 (M-H⁻).

Compuesto intermedio A-10

5 ((rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



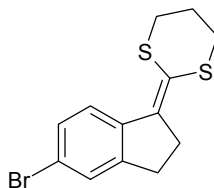
[A] (rac)-5-bromo-1-[1,3]ditian-2-il-indan-1-ol



10 A una solución del 1,3-ditiano (1,82 g, 14,7 mmoles) en THF seco (20 ml) se le añade por goteo a -30°C el n-butil-litio (8,62 ml, 13,8 mmoles, 1,6 M en hexano). Se agita la mezcla resultante a -15°C durante 2 h. Se le añade por goteo una solución de la 5-bromo-2,3-dihidro-1H-inden-1-ona (2 g, 9,19 mmoles) en THF seco (24 ml), manteniendo la temperatura entre -15°C y -6°C. Una vez completada la adición, se deja calentar la solución marrón a 0°C y se guarda en el frigorífico durante una noche. Se le añade HCl 1 N y se extrae la mezcla marrón dos veces con éter de dietilo. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el residuo restante por cromatografía (gel de sílice; heptano/EtOAc de 90:10 a 75:25), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de goma ligeramente amarilla (2,167 g, 71%). EM = 330,1 [M+H]⁺.

15

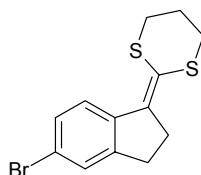
[B] 2-(5-bromo-indan-1-ilideno)-[1,3]ditiano



20 Se calienta a reflujo durante 2 h una mezcla del (rac)-5-bromo-1-[1,3]ditian-2-il-indan-1-ol (2,15 g, 6,49 mmoles) y el ácido p-toluenosulfónico monohidratado (309 mg, 1,62 mmoles) en benceno (30 ml) empleando una trampa Dean-Stark para eliminar el agua. Se deja enfriar la solución marrón a temperatura ambiente y se diluye con una solución saturada de NaHCO₃. Se separan las fases, se lava la fase orgánica con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de goma marrón (2,024 g, 99%), que se emplea en el paso siguiente de la reacción sin purificación.

25

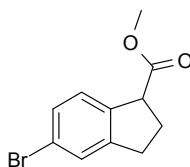
[C] ácido (rac)-5-bromo-indano-1-carboxílico



30 A una mezcla del 2-(5-bromo-indan-1-ilideno)-[1,3]ditiano (2,02 g, 6,45 mmoles) en ácido acético (34 ml) se le añade HCl al 37% (11 ml). Después de la adición, se calienta la mezcla marrón a reflujo durante 3 h; se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente y se concentra a sequedad, empleando tolueno como co-evaporador de disolvente para eliminar el ácido acético y el agua. Se repite este proceso cuatro veces. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía (gel de sílice; CH₂Cl₂/EtOAc de 100:0 a 0:100), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón (1,335 g, 86%). EM = 238,6 [M-H]⁻.

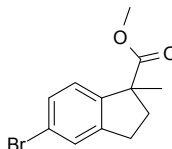
35

[D] (rac)-5-bromo-indano-1-carboxilato de metilo



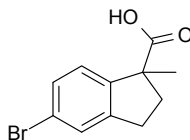
Se trata una solución del ácido (rac)-5-bromo-indano-1-carboxílico (1,326 g, 5,5 mmoles) en MeOH (55 ml) con HCl 4 N en dioxano (15 ml) y se agita la mezcla a reflujo durante 7 h. Se deja enfriar la solución amarilla a temperatura ambiente y se eliminan todas las fracciones volátiles. Se purifica el aceite marrón restante por cromatografía (gel de sílice; heptano/EtOAc 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (1,31 g, 93%).

[E] (rac)-5-bromo-1-metil-indano-1-carboxilato de metilo



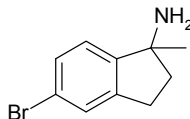
Se añade por goteo a -78°C la bis(trimetilsilil)amida de litio (6,16 ml, 6,16 mmoles, solución 1 M en THF) a una solución del (rac)-5-bromo-indano-1-carboxilato de metilo (1,31 g, 5,14 mmoles) en THF seco (25 ml). Una vez completada la adición, se agita la solución a -78°C durante 45 minutos. Se le añade el yodometano (2,19 g, 959 µl, 15,4 mmoles), se deja calentar la solución a temperatura ambiente y se agita durante 48 h. Se trata la mezcla reaccionante por adición de una solución saturada de NH₄Cl y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se purifica el aceite amarillo restante por cromatografía (gel de sílice; heptano/EtOAc 95:5), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo (1,319 g, 95%). EM = 269,2 [M+H]⁺.

[F] ácido (rac)-5-bromo-1-metil-indano-1-carboxílico



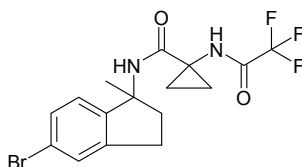
Se agita a reflujo durante 1 h una solución del (rac)-5-bromo-1-metil-indano-1-carboxilato de metilo (1,318 g, 4,9 mmoles) y el trimetilsilanolato potásico (3,14 g, 24,5 mmoles) en THF seco (25 ml). Se deja enfriar la mezcla reaccionante a temperatura ambiente, se le añade agua y se extrae la mezcla dos veces con éter de metilo y tert-butilo. Se ajusta cuidadosamente el pH de la fase acuosa a 3 mediante la adición de HCl 1 N y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Al residuo restante se le añade tolueno y se evapora para eliminar el agua. Se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo (1,204 g, 96%). EM = 252,7 [M-H]⁻.

[G] (rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-ilamina



A una solución del ácido (rac)-5-bromo-1-metil-indano-1-carboxílico (1,197 g, 4,69 mmoles) en tolueno seco (65 ml) se le añade la trietilamina (570 mg, 475 µl, 5,63 mmoles) y la difenilfosforil-azida (1,33 g, 1,04 ml, 4,69 mmoles) y se calienta la solución incolora a reflujo durante 3 h. Después de enfriar a 0°C, se le añade el trimetilsilanolato sódico (9,38 ml, 9,38 mmoles, solución 1 M en THF) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 30 minutos. Después de tratar la mezcla reaccionante con ácido cítrico al 5% (100 ml), se ajusta el pH a 12-13 mediante la adición de NaOH 3 N y se extrae la mezcla tres veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se reparte el material en bruto restante entre HCl 0,1 N y éter de dietilo y se extrae la fase acuosa con éter de dietilo. Se ajusta el pH de la fase acuosa a 12 mediante la adición de NaOH 0,1 N y se extrae la fase acuosa tres veces con CH₂Cl₂. Se reúnen las fases de CH₂Cl₂, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo (963 mg, 91%). EM = 209,1 [M+H-NH₃]⁺.

[H] ((rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico

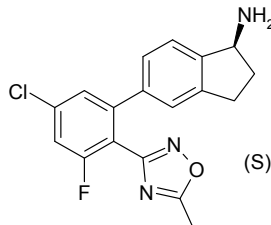


De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la (rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-ilamina con el ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetamido)ciclopropanocarboxílico (compuesto

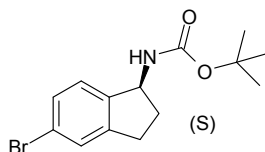
intermedio A-1 [A]), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 402,9 (M-H⁻, 1Br).

Compuesto intermedio A-11

5 (S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilamina

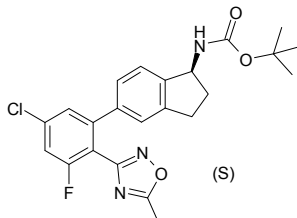


[A] ((S)-5-bromo-indan-1-il)-carbamato de tert-butilo



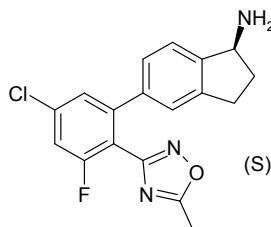
Se disuelven el dicarbonato de di-tert-butilo (4,7 g, 21,6 mmoles) y la (S)-5-bromo-indan-1-ilamina (compuesto intermedio A-2 [C]) (3,81 g, 18,0 mmoles) en dioxano (40,0 ml); se le añade con agitación una solución de bicarbonato sódico (3,32 g, 39,5 mmoles) en agua (10 ml) y se continúa la agitación a t.amb. durante 20 horas. Se trata la mezcla reaccionante con NaOH (5 N, 20 ml) y se continúa la agitación vigorosa durante 90 minutos (descomposición del BOC₂O). Se vierte la mezcla reaccionante sobre H₂O (100 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 50 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (5,690 g), que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 0 al 20% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (5,31 g, 95%) en forma de sólido incoloro. EM = 331,1 (MNH₄⁺, 1Br).

[B] ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamato de tert-butilo



20 De modo similar al procedimiento descrito para la preparación del compuesto intermedio A-1 [C] y el ejemplo 5 se hace reaccionar el ((S)-5-bromo-indan-1-il)-carbamato de tert-butilo con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi-(1,3,2-dioxaborolano), formándose el [(S)-5-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-carbamato de tert-butilo, que se hace reaccionar después con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo amarillo. EM = 444,2 (MH⁺, 1Cl).

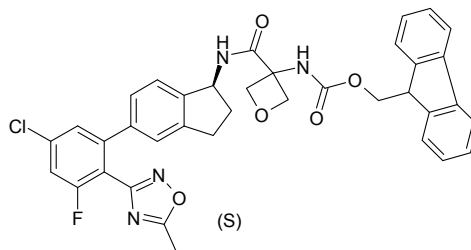
25 [C] (S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilamina



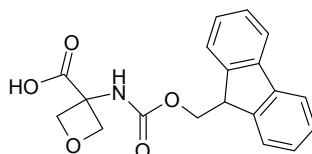
30 Se disuelve el ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamato de tert-butilo (0,22 g, 496 μmoles) en CH₂Cl₂ (10,0 ml); se le añade con agitación el ácido 2,2,2-trifluoracético al 90% (628 μl, ácido trifluoracético al 100% / agua = 9:1 (v/v)) y se continúa la agitación a t.amb. durante 25 horas. Se vierte la mezcla reaccionante sobre una solución acuosa saturada de K₂CO₃ y se extrae dos veces con CH₂Cl₂. Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,173 g) que se purifica por cromatografía flash (gel de sílice, CH₂Cl₂ / MeOH), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,129 g, 76%) en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 344,1 (MH⁺, 1Cl).

Compuesto intermedio A-12

(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-oxetan-3-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo

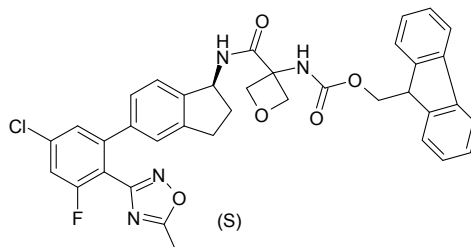


[A] ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxicarbonilamino)-oxetano-3-carboxílico



5 Se le añade una solución del 2,5-dioxopirrolidin-1-il-carbonato de (9H-fluoren-9-il)metilo (3,2 g, 9,5 mmoles) en dioxano (30 ml) a una solución del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico (1,17 g, 10 mmoles) y carbonato potásico (2,76 g, 20,0 mmoles) en agua (30 ml). Se agita la solución ligeramente amarilla opaca a temperatura ambiente durante 75 minutos. Durante este tiempo precipita un sólido blanco. Se diluye la mezcla con agua y se extrae dos veces con éter de dietilo. El sólido blanco no se disuelve y, por lo tanto, se mantiene en la fase acuosa, que se acidifica a pH 2 mediante la adición de HCl 1 N y se extrae tres veces con EtOAc. Se reúnen las fases de EtOAc, se lavan con salmuera, se secan con Na₂SO₄ y se concentran. Se obtiene el compuesto epigrafiado en bruto en forma de sólido blanco y se emplea sin más purificación.

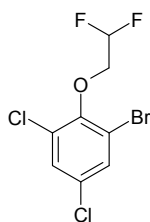
15 [B] (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-oxetan-3-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo



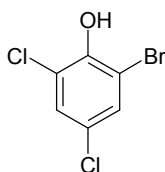
20 A una solución del ácido 3-(9H-fluoren-9-ilmetoxi-carbonilamino)-oxetano-3-carboxílico (1,70 g, 5,01 mmoles) en DMF seca (50,0 ml) se le añaden a temperatura ambiente el clorhidrato de la N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida (1,60 g, 8,35 mmoles) y el 1-hidroxibenzotriazol hidratado (0,95 g, 6,20 mmoles). Se agita la solución incolora resultante durante 10 min y se le añade una solución de la (S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilamina (1,64 g, 4,77 mmoles, compuesto intermedio A-11) en DMF seca (2,0 ml). Se agita esta mezcla a temperatura ambiente durante 20 h. Se le añade agua, se ajusta el pH a 9 con una solución saturada de K₂CO₃ y se extrae la mezcla dos veces con MeCl₂. Se reúnen las fases orgánicas, se lavan con agua y salmuera, se secan con MgSO₄ y se concentran. Se purifica la espuma ligeramente marrón restante por cromatografía (gel de sílice; MeCl₂ / MeOH de 100:0 a 98:2) y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de espuma blanca mate (3,17 g, 100%). EM = 665,2 (MH⁺, 1Cl).

Compuesto intermedio B-1

30 1-bromo-3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-benceno

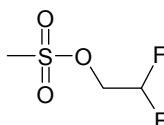


[A] 2-bromo-4,6-dicloro-fenol



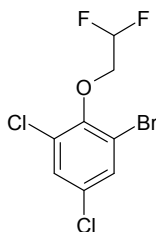
A una solución del 2,4-dicloro-fenol (15 g, 19,02 mmoles) en tolueno (200 ml) se le añade bromo (5,1 ml, 184,04 mmoles) por goteo a -50°C. Se le añade por goteo la tert-butilamina (19,4 ml, 99,02 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante a -50°C durante 30 minutos. Se trata la mezcla reaccionante mediante la adición de una solución acuosa de NaHSO₃ al 38%, se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con EtOAc. Se reúnen los extractos orgánicos, se secan con Na₂SO₄, se filtran y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (21,5 g, 96%) en forma de sólido blanco.

[B] metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo



A una solución del 2,2-difluor-etanol (6 g, 73,12 mmoles) y el cloruro de mesilo (6,26 ml, 80,43 mmoles) en CH₂Cl₂ (40 ml) se le añade por goteo a 0°C la trietilamina (12,66 ml, 87,74 mmoles). Una vez completada la adición se deja calentar la mezcla a temperatura ambiente y se agita durante 1 h. Se lava la mezcla reaccionante dos veces con agua y con salmuera y se seca con Na₂SO₄. Por la evaporación del disolvente se obtiene el compuesto epigrafiado (10,7 g, 92%) en forma de líquido amarillo.

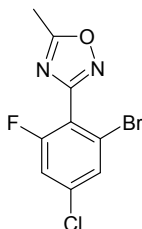
[C] 1-bromo-3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-benceno



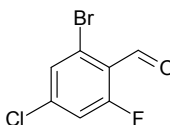
A una solución del 2-bromo-4,6-dicloro-fenol (14,6 g, 60,3 mmoles) (compuesto intermedio B-1 [A]) en DMF (10 ml) se le añaden K₂CO₃ (16,53 g, 120,6 mmoles) y metanosulfonato de 2,2-difluor-etilo (10,7 g, 66,4 mmoles) (compuesto intermedio B-1 [B]) y se calienta la mezcla a reflujo durante 16 h. Se evapora la DMF con vacío y se disuelve el residuo resultante en EtOAc (300 ml). Se lava esta solución dos veces con agua y con salmuera, se seca con Na₂SO₄ y se concentra. Se purifica el producto en bruto restante por cromatografía (gel de sílice; hexano) y se obtiene el compuesto epigrafiado (14,5 g, 79%) en forma de sólido blanco. EM = 304 (M⁺, 1Br).

Compuesto intermedio B-2

3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxa-diazol



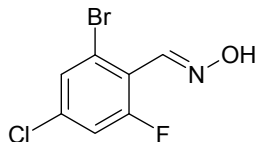
[A] 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzaldehído



A una solución del 1,2-dibromo-5-cloro-3-fluor-benceno (10 g, 34,68 mmoles) en heptano (27 ml) se le añade THF (44 ml) y se enfría la mezcla a -45°C. Se añade por goteo el iPrMgCl (38,14 ml, 38,14 mmoles, solución 1 M en THF) a la mezcla reaccionante manteniendo la temperatura entre -40°C y -45°C. Se agita la mezcla a -40°C durante 30 minutos y se añade por goteo la DMF (13,4 ml, 173,4 mmoles) a la mezcla reaccionante manteniendo la temperatura entre -45°C y -20°C. Después de agitar a -20°C durante 15 minutos más, se vierte a 0°C sobre una mezcla de HCl 2

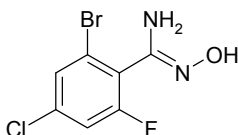
N (20 ml) y éter (50 ml). Se separa la fase orgánica y se extrae la fase acuosa dos veces con éter. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (7,8 g, 95%) en forma de sólido amarillo.

5 [B] 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzaldehído-oxima



10 A una solución del 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzaldehído (15 g, 63,16 mmoles) en 2-propanol (130 ml) se le añade a 25°C la hidroxil-amina (solución al 50% en agua, 4,55 g, 68,90 mmoles) y se calienta la mezcla a 40°C durante 2 h. A esta mezcla se le añade agua (55 ml) lentamente y se deja en reposo la suspensión a 20°C durante 1 h. Se filtra la mezcla reaccionante, se lava el sólido restante con una mezcla (1,5:1) de 2-propanol y agua y se seca con vacío, obteniéndose el compuesto epigrafiado (12,5 g, 77%) en forma de sólido blanco.

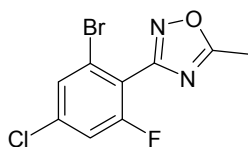
[C] 2-bromo-4-cloro-6-fluor-N-hidroxi-benzamidina



15 Se añade lentamente a 50°C una solución de la N-clorosuccinimida (8,34 g, 62,49 mmoles) en DMF (25 ml) a una solución de la 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzaldehído-oxima (15 g, 59,52 mmoles) en DMF (50 ml). Una vez completada la adición se mantiene en agitación la mezcla reaccionante a 50°C durante 30 minutos. Se enfría a 3-5°C y se le añade por goteo el NH_4OH (4,6 ml, 119 mmoles). Durante la adición se mantiene la temperatura entre 0 y 10°C y se agita la mezcla reaccionante a la misma temperatura durante 15 minutos más. Se le añaden EtOAc y salmuera, se agita la mezcla vigorosamente durante 10 minutos y se dejan las fases en reposo. Se separa la fase acuosa y se extrae dos veces con EtOAc. Se reúnen las fases orgánicas, se secan con Na_2SO_4 y se concentran, obteniéndose el compuesto epigrafiado (13 g, 82%) en forma de sólido blanco mate.

20

[D] 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]-oxadiazol

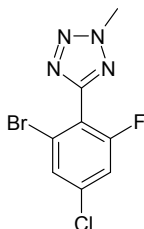


25 A una solución de la 2-bromo-4-cloro-6-fluor-N-hidroxi-benzamidina (26,5 g, 99,25 mmoles) en 2-propanol (200 ml) se le añade lentamente a 25°C el dimetil-acetal de la N,N-dimetilacetamida (35,2 ml, 238,20 mmoles) y se agita la mezcla reaccionante durante 30 minutos. Una vez completada la reacción se concentran las fracciones volátiles y se purifica el producto en bruto resultante por cromatografía (gel de sílice; hexano / EtOAc = 97:3), obteniéndose el compuesto epigrafiado (27,5 g, 58%) en forma de sólido blanco. EM = 290 (M^+ , 1Br).

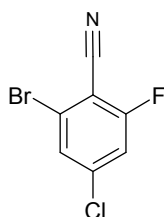
30

Compuesto intermedio B-3

5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol

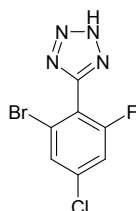


35 [A] 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzonitrilo



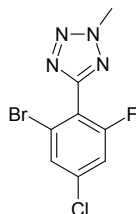
A una solución de la 2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenilamina (10 g, 44,5 mmoles) en CH_2Cl_2 anhidro (100 ml) se le añade el tetrafluorborato de nitrosonio (5,72 g, 49,01 mmoles) y se agita la mezcla a 25°C durante 1 h. Se enfría la mezcla reaccionante a 0°C, después se le añade el KCN (5,8 g, 89,1 mmoles) y se le añade por goteo una solución acuosa (50 ml) de sulfato cúprico hexahidratado (22,24 g, 89,1 mmoles). Después de agitar a 0°C durante 40 minutos se deja calentar la mezcla reaccionante a 25°C y se continúa la agitación durante 1 h. Se diluye la mezcla reaccionante con CH_2Cl_2 (100 ml) y se trata lentamente con la adición de una solución acuosa saturada de NaHCO_3 hasta que cesa el desprendimiento de gas. Se filtra la mezcla heterogénea resultante a través de un lecho de Celite, se separa la fase orgánica, se lava dos veces con salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo en bruto así obtenido por cromatografía (gel de sílice; hexano / EtOAc = 90:10), obteniéndose el compuesto epigrafiado (4 g, 38%) en forma de sólido rojizo.

[B] 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2H-tetrazol



Se calienta a 120°C durante 72 h una mezcla del 2-bromo-4-cloro-6-fluor-benzonitrilo (4 g, 17,06 mmoles) y azidotrimetil-estaño (3,86 g, 18,77 mmoles) en tolueno (100 ml). Una vez completada la reacción se reparte la mezcla entre EtOAc (50 ml) y una solución acuosa de HCl 0,5 N (40 ml). Se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra a presión reducida, obteniéndose el compuesto epigrafiado (4,2 g, 87%) en forma de sólido rojizo.

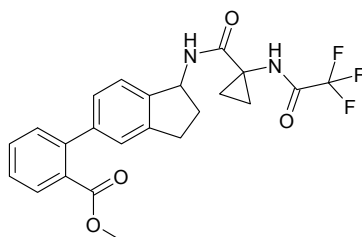
[C] 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol



Se agita a 25°C durante 3 h una mezcla del 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2H-tetrazol (4,15 g, 14,95 mmoles), el K_2CO_3 (3,1 g, 22,43 mmoles), el yodometano (1,3 ml, 20,94 mmoles) y la DMF (30 ml). Se reparte la mezcla entre EtOAc (80 ml) y agua (60 ml), se separa la fase orgánica, se lava con agua y salmuera, se seca con Na_2SO_4 y se concentra. Se purifica el residuo restante por cromatografía (gel de sílice; hexano / EtOAc de 100:0 a 90:10), obteniéndose el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-1-metil-1H-tetrazol en forma de sólido amarillo pálido (1,5 g, 35%) y el compuesto epigrafiado (1,7 g, 39%) en forma de líquido rojizo. EM = 291,0 (MH^+ , 1Br).

Ejemplo 1

(rac)-2-(1-[[1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclo-propanocarbonil]-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo

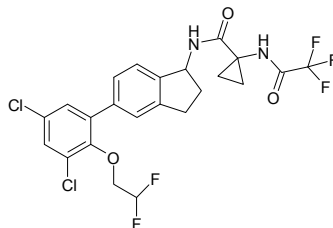


Se disuelven la ((rac)-5-bromo-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1 [B]) (0,20 g, 511 μmoles) y el ácido 2-(metoxicarbonil)fenilborónico (184 mg, 1,02 mmoles) en dioxano (9,0 ml); se les añade con agitación el carbonato sódico (163 mg, 1,53 mmoles) disuelto en

agua. Después, se le añade el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno-paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) (18,7 mg, 25,6 µmoles, 0,05 equiv.) y se calienta la mezcla reaccionante a 50°C durante 5 horas. Se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,296 g), que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 2% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,21 g, 91%) en forma de aceite ligeramente marrón. EM = 445,1 (M-H⁺).

Ejemplo 2

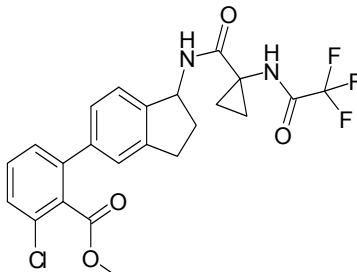
(rac)-{5-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



Se disuelven la [(rac)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-1) (0,22 g, 502 µmoles), el 1-bromo-3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-benceno (compuesto intermedio B-1) (169 mg, 552 µmoles) y la tri-*o*-tolilfosfina (30,6 mg, 100 µmoles, 0,2 equiv.) en THF (10,0 ml); se le añaden el acetato de paladio (II) (5,64 mg, 25,1 µmoles, 0,05 equiv.), y carbonato potásico (173 mg, 1,25 mmoles) disuelto en agua (1,0 ml). Se agita la mezcla reaccionante a t.amb. durante una noche, se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con EtOAc (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,377 g) que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,15 g, 56%) en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 535,1 (M-H⁺, 2Cl).

Ejemplo 3

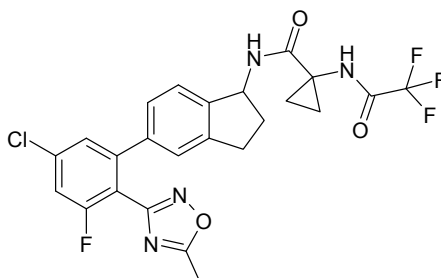
(rac)-2-cloro-6-(1-[(1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino)-indan-5-il)-benzoato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 2 se hace reaccionar la [(rac)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio A-1) con el 2-bromo-6-cloro-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 479,1 (M-H⁺, 1Cl).

Ejemplo 4

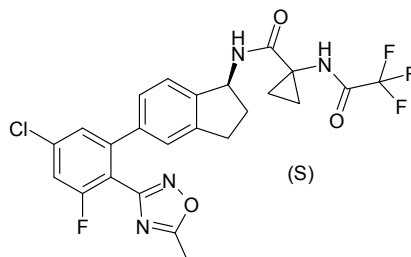
(rac)-{5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 2 se hace reaccionar la [(rac)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio A-1) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 521,1 (M-H⁺, 1Cl).

Ejemplo 5

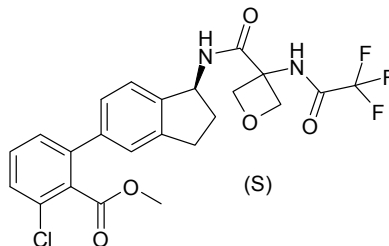
{(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



- 5 Se disuelven la [(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-tri-fluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-2) (0,145 g, 331 μ moles) y el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2) (106 mg, 364 μ moles) en DMSO (5,00 ml) y se le añaden el carbonato sódico (87,7 mg, 827 μ moles) disuelto en agua (0,63 ml) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)-paladio (II) (complejo 1:1 con CH_2Cl_2) (12,1 mg, 16,5 μ moles, 0,05 equiv.). Se calienta esta
- 10 mezcla a 80°C durante 2 horas, se vierte sobre H_2O (50 ml) y se extrae con CH_2Cl_2 (2 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO_4 , se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,213 g) que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, EtOAc del 10 al 50% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,094 g, 54%) en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 523,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 6

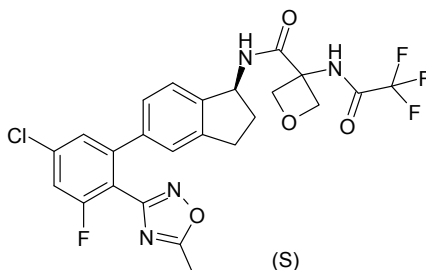
2-cloro-6-((S)-1-[3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carbonil]-amino}-indan-5-il)-benzoato de metilo



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]di-oxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 3-(2,2,2-tri-fluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico (compuesto intermedio A-3) con el 2-bromo-6-cloro-benzoato de metilo en presencia del dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)-paladio (II) (complejo 1:1 con CH_2Cl_2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 514,1 ($\text{M}+\text{NH}_4^+$, 1Cl).

Ejemplo 7

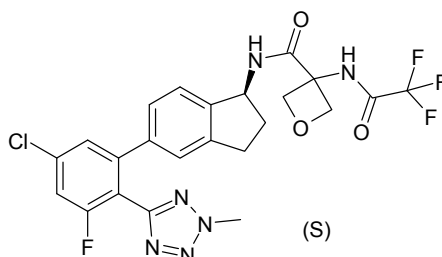
- 25 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico



- De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico (compuesto intermedio A-3) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2) en presencia del dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH_2Cl_2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 537,1 ($\text{M}-\text{H}^-$, 1Cl).

Ejemplo 8

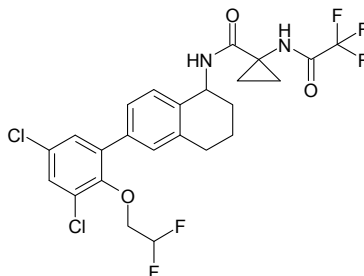
- 35 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-oxetano-3-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar la [(S)-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico (compuesto intermedio A-3) con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3) en presencia del dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfo)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 539,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 9

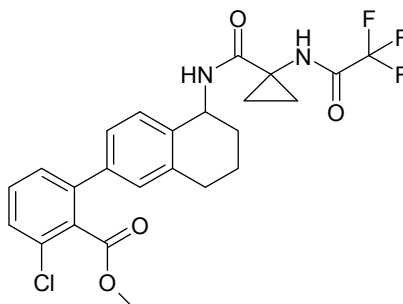
{(rac)-6-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-4) con el 1-bromo-3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-benceno (compuesto intermedio B-1) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfo)-ferroceno)-paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente marrón. EM = 549,1 (M-H⁺, 2Cl).

Ejemplo 10

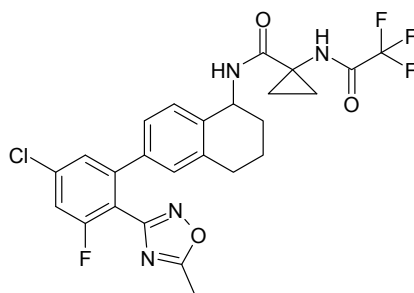
(rac)-2-cloro-6-(5-[[1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil]-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-benzoato de metilo



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-4) con el 2-bromo-6-cloro-benzoato de metilo, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 512,2 (M+NH₄⁺, 1Cl).

Ejemplo 11

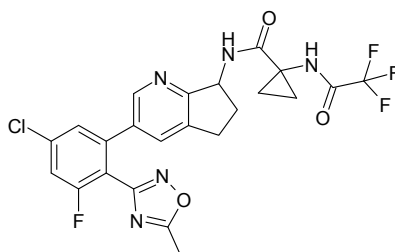
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-4) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 537,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 12

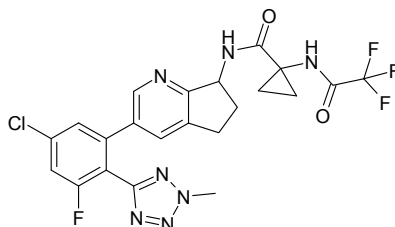
{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico



Se disuelven la ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-5) (0,2 g, 510 μmoles), el acetato potásico (150 mg, 1,53 mmoles) y el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxa-borolano) (155 mg, 612 μmoles) en DMSO (8,0 ml). Se cierra el matraz, se conecta al vacío y se introduce argón; se repite este procedimiento cinco veces. Después de 10 minutos se le añade el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)-paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) (18,7 mg, 25,5 μmoles, 0,05 equiv.) y se agita la mezcla reaccionante a 90°C durante 1,5 horas. Después de enfriar a t.amb., se le añaden el carbonato potásico (141 mg, 1,02 mmoles) disuelto en agua (1,0 ml), el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxa-diazol (compuesto intermedio B-2) (164 mg, 561 μmoles) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)-paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) (18,7 mg, 25,5 μmoles, 0,05 equiv.). Se agita la mezcla reaccionante a 80°C durante 3 horas, se vierte sobre H₂O (50 ml) y se extrae con CH₂Cl₂ (3 x 25 ml). Se secan las fases orgánicas con MgSO₄, se filtran y se concentran con vacío, formándose un producto en bruto (0,364 g), que se purifica por cromatografía flash (20 g de gel de sílice, MeOH del 0 al 2% en CH₂Cl₂), obteniéndose el compuesto epigrafiado (0,134 g, 50%) en forma de sólido ligeramente gris. EM = 524,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 13

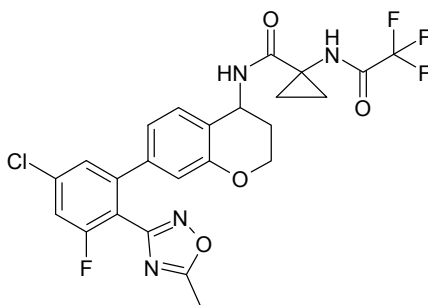
{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 12 se hace reaccionar la ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-5) con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxa-borolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 524,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 14

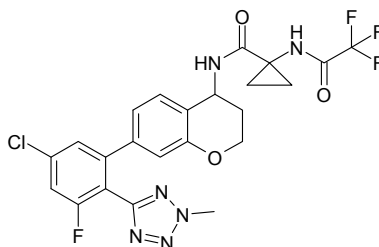
{(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluoroacetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-croman-4-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-6) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 539,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 15

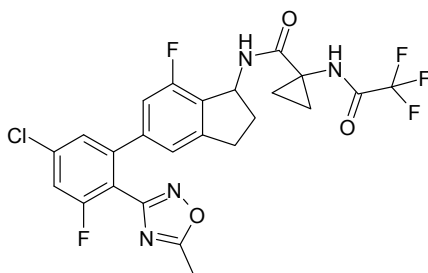
{(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-7-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-croman-4-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-6) con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 539,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 16

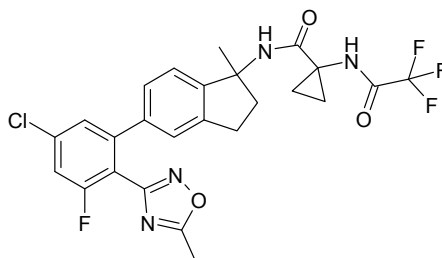
{(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-7-fluor-5-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-indan-1-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-7) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 541,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 17

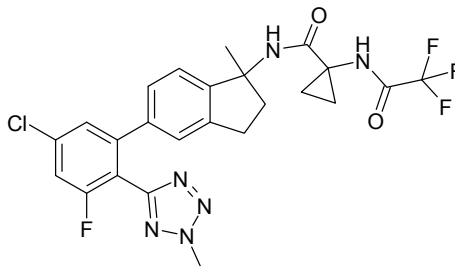
{(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 12, se hace reaccionar la ((rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio A-10) con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM = 535,1 (M-H⁺, 1Cl).

Ejemplo 18

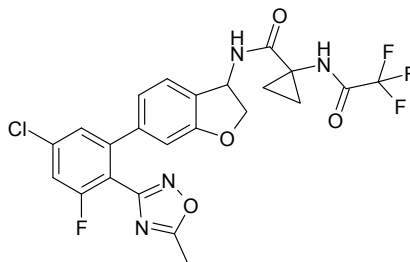
{(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 12, se hace reaccionar la ((rac)-5-bromo-1-metil-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio A-10) con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo incoloro. EM = 534,8 (M-H⁺, 1Cl).

Ejemplo 19

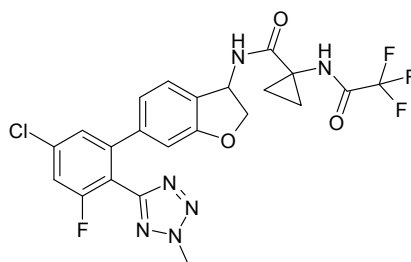
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5, se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carboxílico (compuesto intermedio A-8) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 525,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 20

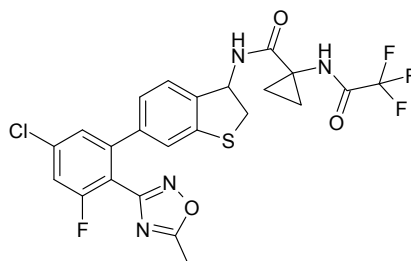
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzofuran-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-8) con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 525,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 21

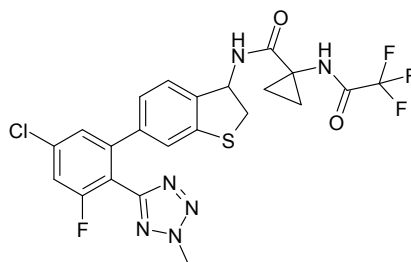
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-9) con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 541,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 22

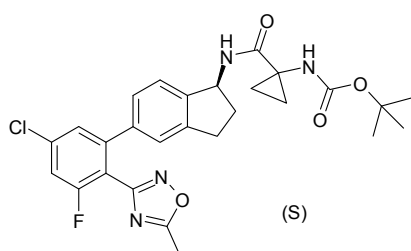
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito en el ejemplo 5 se hace reaccionar la [(rac)-6-(4,4,5,5-tetrametil-[1,3,2]-dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il]-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico (compuesto intermedio A-9) con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 541,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 23

(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo

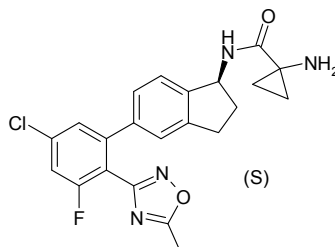


(S)

De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la (S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilamina (compuesto intermedio A-11) con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 527,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 24

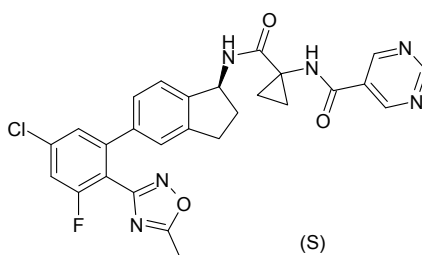
((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C] se trata el (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 23) con ácido trifluoracético (90%) en CH_2Cl_2 , obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 427,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 25

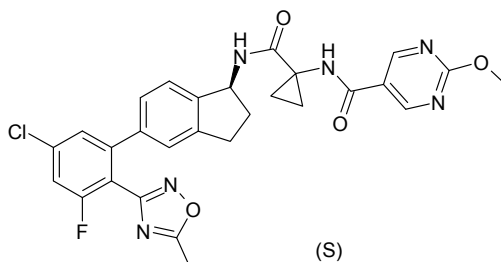
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM = 533,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 26

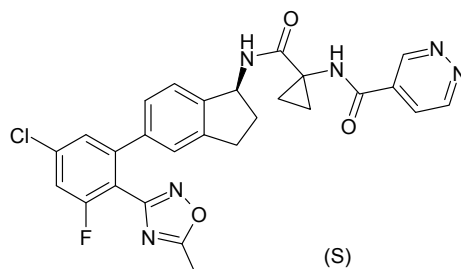
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 563,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 27

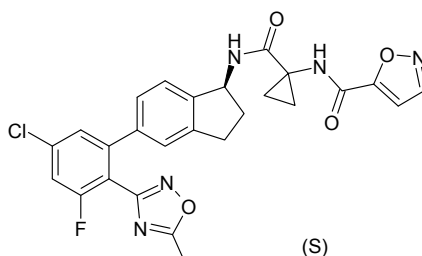
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido piridazina-4-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 533,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 28

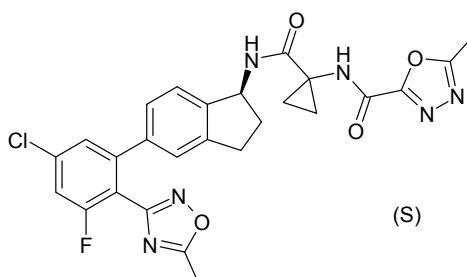
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 522,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 29

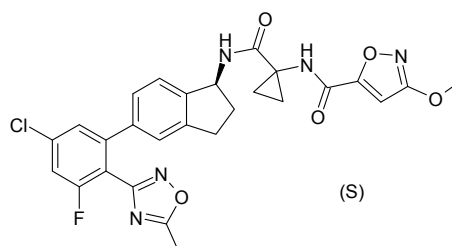
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 534,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 30

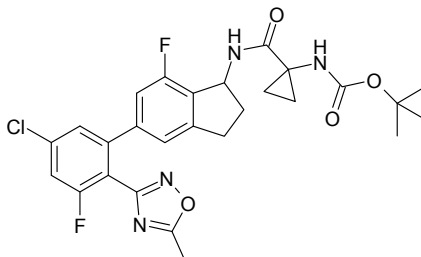
(1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 24) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 552,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 31

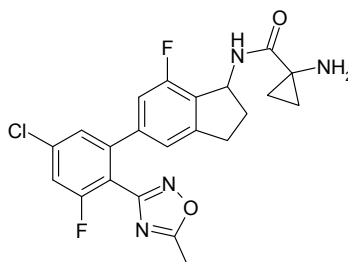
(1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y para la obtención del ejemplo 12 se condensa la (rac)-5-bromo-7-fluor-indan-1-ilamina (compuesto intermedio A-7 [C]) con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico, formándose el [1-((rac)-5-bromo-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil]-carbamato de tert-butilo, que se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente marrón. EM = 545,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 32

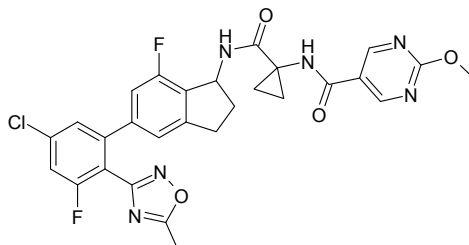
{(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C] se trata el (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 31) con ácido trifluoracético (90%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón. EM = 445,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 33

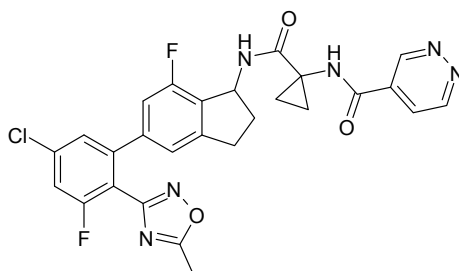
(1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 32) con el ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 581,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 34

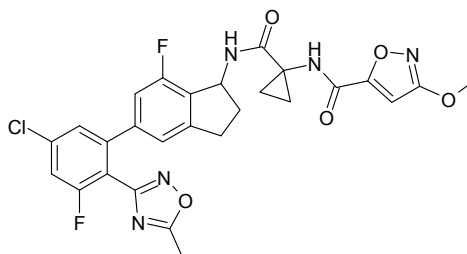
(1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclo-propano-carboxílico (ejemplo 32) con el ácido piridazina-4-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 551,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 35

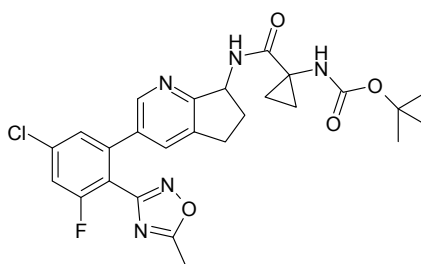
(1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxa-diazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoyl)-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclo-propanocarboxílico (ejemplo 32) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo. EM = 570,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 36

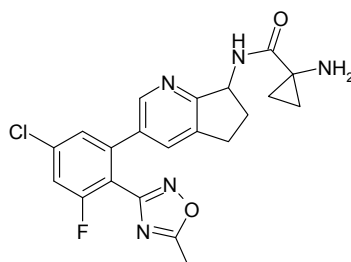
(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [A], del ejemplo 12, del compuesto intermedio A-11 [C] y para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B], se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente secuencia de reacciones: i) se convierte la (rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il-amina (compuesto intermedio A-5 [B]) en el ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo; ii) se hace reaccionar el ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), formándose el {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo; iii) se elimina el grupo protector BOC, generándose la (rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamina; iv) se condensa con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente rojo. EM = 528,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 37

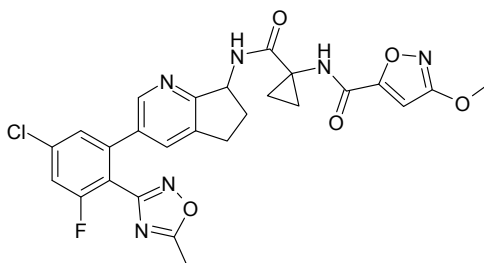
((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C] se trata el (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 36) con ácido trifluoracético (90%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 428,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 38

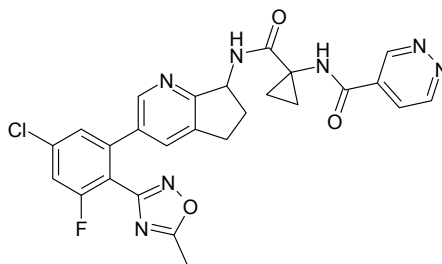
(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 37) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente gris. EM = 553,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 39

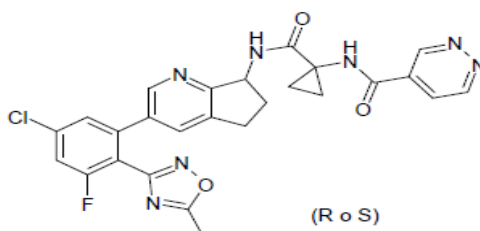
(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 37) con el ácido piridazina-4-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente marrón. EM = 534,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 40

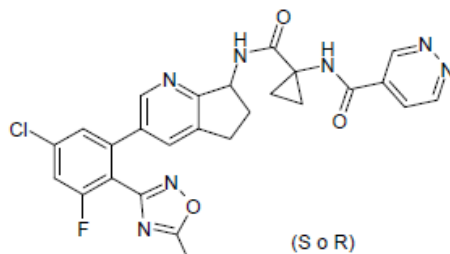
(1-((R o S)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



Se separa en sus antípodas la (1-{{(rac) 3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico (ejemplo 39) (200 mg) por cromatografía HPLC (columna Chiralpak AD HPLC, 2-propanol al 40% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, $[\alpha]_{20}^D = +7,52$, (c = 1,0 en CHCl_3) (81 mg) en forma de sólido incoloro; y, ver ejemplo 41.

Ejemplo 41

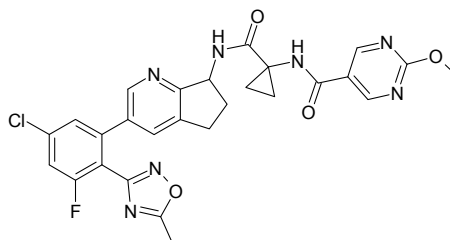
(1-{{(S o R) 3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



Se separa en sus antípodas la (1-{{(rac) 3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico (ejemplo 39) (200 mg) por cromatografía HPLC (Columna Chiralpak AD HPLC, 2-propanol al 40% en heptano), obteniéndose el compuesto epigrafiado, $[\alpha]_{20}^D = -7,50$, (c = 1,0 en CHCl_3) (85 mg) en forma de sólido blanco mate; y, ver ejemplo 40.

Ejemplo 42

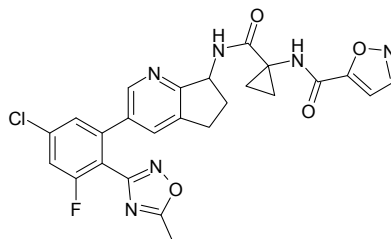
(1-{{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B], se condensa la {{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 37) con el ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 564,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 43

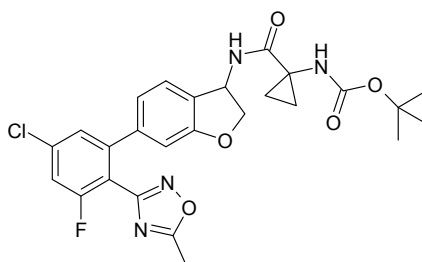
(1-{{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil}-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {{(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 37) con el ácido isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido blanco mate. EM = 523,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 44

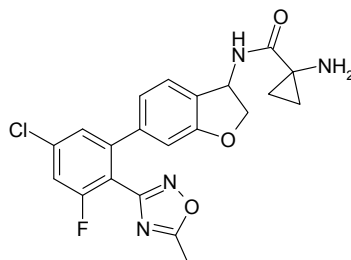
(1-{{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil}-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] y para la obtención del ejemplo 12 se condensa la (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilamina (compuesto intermedio A-8 [B]) con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico, formándose el [1-((rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoyl)-ciclopropil]-carbamato de tert-butilo, que se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenil-fosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y después con el 3-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-5-metil-[1,2,4]oxadiazol (compuesto intermedio B-2), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 529,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 45

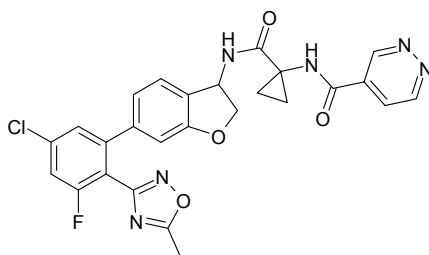
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C] se trata el (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 44) con ácido trifluoracético (90%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 429,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 46

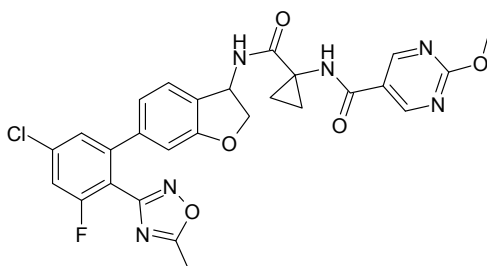
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 45) con el ácido piridazina-4-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amarillo. EM = 535,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 47

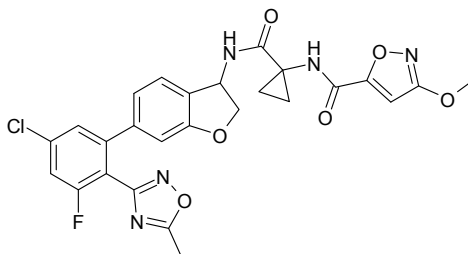
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 45) con el ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 565,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 48

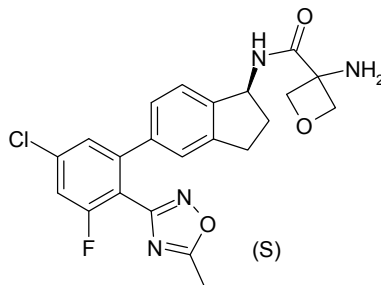
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadi-azol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoi)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 45) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 554,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 49

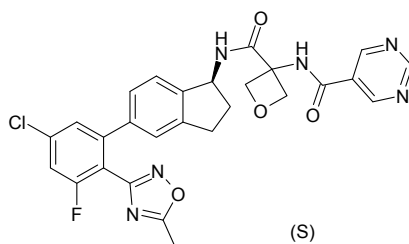
{(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico



A una solución del (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoi)-oxetan-3-il)-carbamato de 9H-fluoren-9-ilmetilo (compuesto intermedio A-12) (2,94 g, 4,42 mmoles) en MeCl₂ (50,0 ml) se le añade la piperidina (4,38 ml) y se agita la mezcla a temperatura ambiente durante 15 h. Se concentra la solución incolora con alto vacío a t.amb. hasta sequedad. Se purifica el residuo restante por cromatografía (gel de sílice; MeCl₂ / MeOH de 100:0 a 95:5) y se obtiene el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente marrón (1,09 g, 56%). EM = 443,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 50

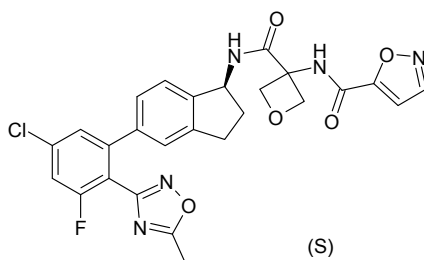
(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoi)-oxetan-3-il)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico (ejemplo 49) con el ácido pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 549,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 51

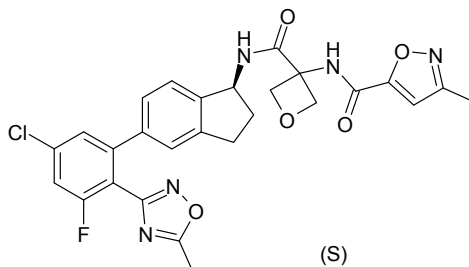
(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-oxetan-3-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico (ejemplo 49) con el ácido isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite amarillo. EM = 538,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 52

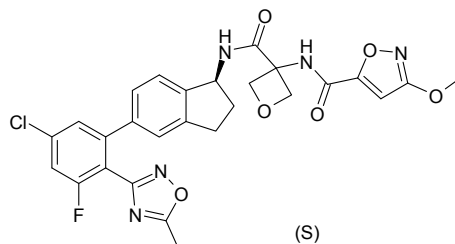
(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico (ejemplo 49) con el ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 552,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 53

(3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoyl)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico

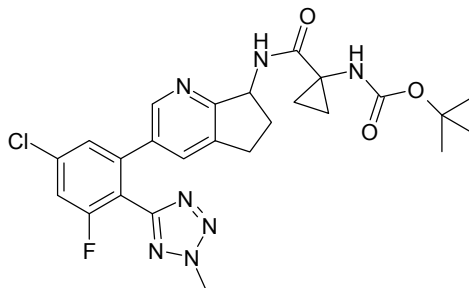


De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico

(ejemplo 49) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de ligeramente amarillo aceite viscoso. EM = 568,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 54

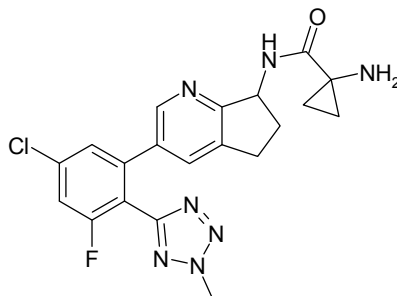
- 5 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoyl)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo



- 10 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del ejemplo 12, del compuesto intermedio A-11 [C] y para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B], se obtiene el compuesto epigrafiado mediante la siguiente secuencia de reacciones: i) se hace reaccionar el ((rac)-3-bromo-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 36) con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano), el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfino)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH_2Cl_2) y después con el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), formándose el {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-carbamato de tert-butilo; ii) se elimina el grupo protector BOC, generándose la (rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilamina; iii) se condensa con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropanocarboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo de color púrpura. EM = 528,2 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 55

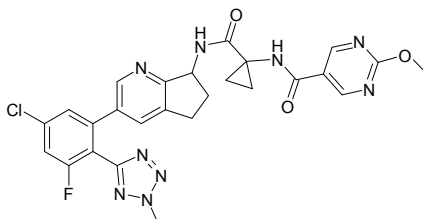
- 20 {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C], se trata el (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoyl)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 54) con ácido trifluoracético (90%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente marrón. EM = 428,1 (MH^+ , 1Cl).

Ejemplo 56

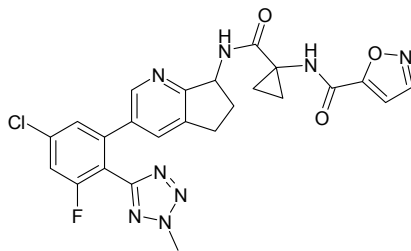
- 30 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoyl)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico



- 35 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 55) con el ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 562,2 ($M-H^+$, 1Cl).

Ejemplo 57

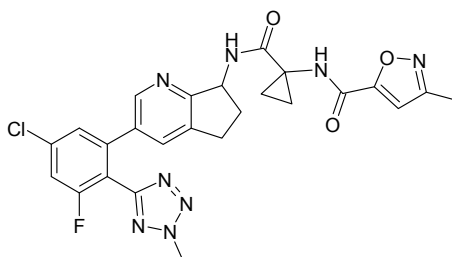
(1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi]-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



- 5 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 55) con el ácido isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 523,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 58

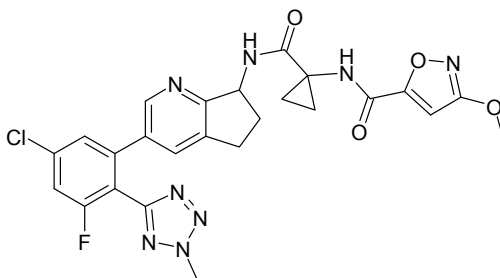
- 10 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi]-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico



- 15 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 55) con el ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 537,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 59

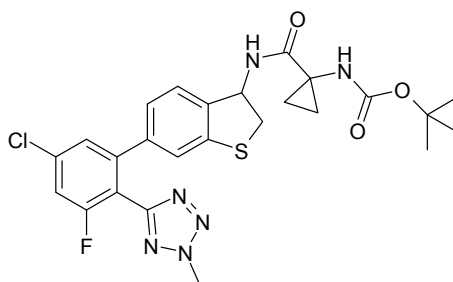
- 20 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoi]-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



- 25 De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 55) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido ligeramente amarillo. EM = 553,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 60

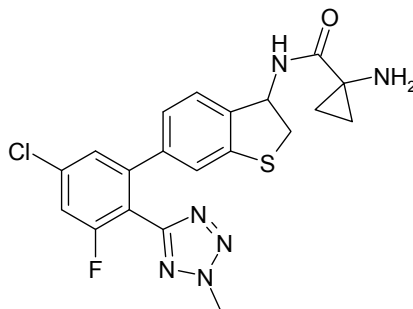
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoi]-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo



De modo similar al procedimiento descrito para la preparación del compuesto intermedio A-1 [B] y A-1 [C] y para la obtención del ejemplo 5 se condensa la (rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilamina (compuesto intermedio A-9 [A]) con el ácido 1-tert-butoxicarbonilamino-ciclopropano-carboxílico, formándose el [1-((rac)-6-bromo-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclopropil]-carbamato de tert-butilo, que se hace reaccionar con el 4,4,4',4',5,5,5',5'-octametil-2,2'-bi(1,3,2-dioxaborolano) y el dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfina)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂), generándose el {1-[(rac)-6-(4,4,5,5-tetra-metil-[1,3,2]dioxaborolan-2-il)-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil]-ciclopropil}-carbamato de tert-butilo, que se trata después con dicloruro de (1,1'-bis-difenilfosfina)-ferroceno)paladio (II) (complejo 1:1 con CH₂Cl₂) y el 5-(2-bromo-4-cloro-6-fluor-fenil)-2-metil-2H-tetrazol (compuesto intermedio B-3), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 545,2 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 61

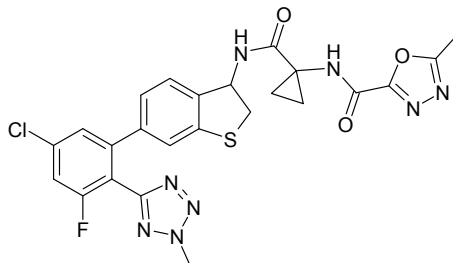
{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-11 [C] se trata el (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo (ejemplo 60) con ácido trifluoracético (90%), obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 445,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 62

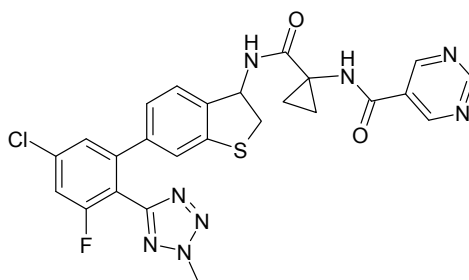
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 61) con el ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 555,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 63

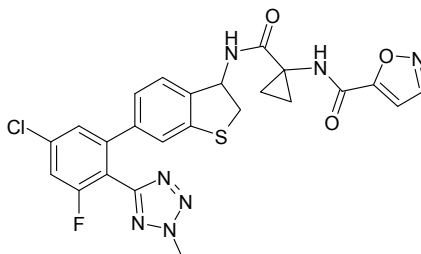
(1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 61) con el ácido pirimidina-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de sólido amorfo ligeramente amarillo. EM = 551,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 64

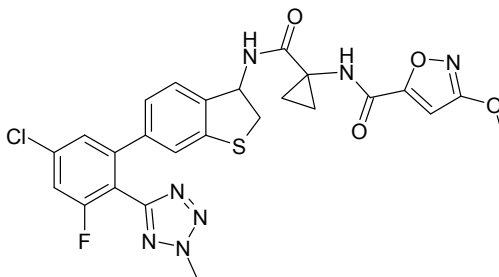
(1-{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoyl}-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 61) con el ácido isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 540,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo 65

(1-{(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoyl}-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico



De modo similar al procedimiento descrito para la obtención del compuesto intermedio A-1 [B] se condensa la {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico (ejemplo 61) con el ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico, obteniéndose el compuesto epigrafiado en forma de aceite ligeramente amarillo. EM = 570,1 (MH⁺, 1Cl).

Ejemplo A

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

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

	425 mg

Ejemplo B

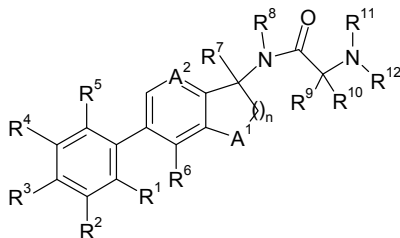
Puede utilizarse de manera de por sí conocida un compuesto de la fórmula (I) como ingrediente activo para la fabricación de cápsulas de la siguiente composición:

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

		220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de la fórmula (I)



(I)

en la que:

R^1 es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxi, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxi, halocicloalcoxi-alquilo, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, halocicloalcoxycarbonilo, ciano, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
 R^2 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 R^3 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 R^4 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 R^5 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 R^6 es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 R^7 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R^8 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R^{10} es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
o R^9 y R^{10} junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo;
 R^{11} es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R^{12} es hidrógeno, alquilo, cicloalquilo o $-C(O)-R^{13}$;
 R^{13} es alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, alcoxi, alcoxialcoxi, cicloalcoxi, halocicloalcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalquilalcoxialquilo, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, alquilocicloalquilalquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, hidroxialcoxi, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, hidroxihaloalquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, alquilocicloalquilo, cicloalquilalquilo, alquilocicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;
 R^{14} es hidrógeno, alquilo, alcoxi o cicloalquilo;
 R^{15} es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo;
 R^{16} es hidrógeno, alquilo, haloalquilo, alcoxi, cicloalquilo, ciano o halógeno;
 A^1 es CR^{14} , O, NR^{15} o S;
 A^2 es CR^{16} o N;
n es el número 1, 2 ó 3;
o sus sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto según la reivindicación 1, en el que R^1 es haloalcoxi, alcoxycarbonilo, cicloalcoxycarbonilo, haloalcoxycarbonilo, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dicho heteroarilo sustituido está sustituido de una a tres veces por alquilo.

3. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 y 2, en el que R^2 es hidrógeno o halógeno.

4. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R^9 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

5. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 4, en el que R^{10} es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo.

6. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 3, en el que R⁹ y R¹⁰ junto con el carbono, al que están unidos, forman un cicloalquilo o un heterocicloalquilo.

7. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 6, en el que R¹² es hidrógeno o -C(O)-R¹³.

8. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 7, en el que R¹³ es alcoxi, alcoxialquilo, cicloalcoxialquilo, haloalquilo, haloalcoxialquilo, halocicloalquilo, halocicloalquilalquilo, halocicloalcoxialquilo, arilo, arilo sustituido, heteroarilo o heteroarilo sustituido, dichos arilo sustituido y heteroarilo sustituido están sustituidos de una a tres veces por sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo, cicloalquilo, halógeno, ciano, haloalquilo, alcoxi, alcoxialquilo, amino y amino sustituido, dicho amino sustituido está sustituido por uno o dos sustituyentes elegidos con independencia entre alquilo y cicloalquilo.

9. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, elegido entre:

- (rac)-2-(1-[(1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropano-carbonil)-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
 {(rac)-5-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 (rac)-2-cloro-6-(1-[(1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 2-cloro-6-((S)-1-[(3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carbonil)-amino]-indan-5-il)-benzoato de metilo;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-oxetano-3-carboxílico;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 3-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-oxetano-3-carboxílico;
 {(rac)-6-[3,5-dicloro-2-(2,2-difluor-etoxi)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 (rac)-2-cloro-6-(5-[(1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarbonil)-amino]-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-benzoato de metilo;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-7-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-croman-4-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {5-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-1-metil-indan-1-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 {(rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il}-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 {(S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il}-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-carbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;

- (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 5 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 8, elegido entre:
- 10 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 ((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del
 15 ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del
 20 ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-carbamato de tert-butilo;
 ((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-
 25 amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((R o S)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 30 (1-((S o R)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-
 35 amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;
 ((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 40 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido piridazina-4-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclopropil)-
 45 amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 3-amino-oxetano-3-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 50 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 55 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;
 ((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida
 60 del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metil-isoxazol-5-carboxílico;
 65 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;

- (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-carbamato de tert-butilo;
 ((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-il)-amida del ácido 1-amino-ciclopropanocarboxílico;
- 5 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 5-metil-[1,3,4]oxadiazol-2-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;
- 10 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido isoxazol-5-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 15 11. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9, elegido entre:
 ((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetil-amino)-ciclopropanocarboxílico;
 ((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
- 20 ((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-il)-amida del ácido 1-(2,2,2-trifluor-acetilamino)-ciclopropanocarboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido
- 25 piridazina-4-carboxílico;
 (1-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 30 12. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 9 ó 11, elegido entre:
 (1-((rac)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-7-fluor-indan-1-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- 35 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzofuran-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (3-((S)-5-[5-cloro-3-fluor-2-(5-metil-[1,2,4]oxadiazol-3-il)-fenil]-indan-1-ilcarbamoil)-oxetan-3-il)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- 40 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido 2-metoxi-pirimidina-5-carboxílico;
 (1-((rac)-3-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-6,7-dihidro-5H-[1]piridin-7-ilcarbamoil)-ciclopropil)-amida del ácido 3-metoxi-isoxazol-5-carboxílico;
- 45 (1-((rac)-6-[5-cloro-3-fluor-2-(2-metil-2H-tetrazol-5-il)-fenil]-2,3-dihidro-benzo[b]tiofen-3-ilcarbamoil)-ciclo-propil)-amida del ácido pirimidina-5-carboxílico;
 y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 50 13. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el uso como sustancia terapéuticamente activa.
14. Una composición farmacéutica que contiene un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 55 15. Un compuesto según una cualquiera de las reivindicaciones de 1 a 12 para el tratamiento o profilaxis de las glomerulonefritis, la nefropatía púrpura de Henoch-Schönlein (HSPN), la glomerulonefritis creciente asociada con el ANCA, la nefritis por lupus y la nefritis por IgA.