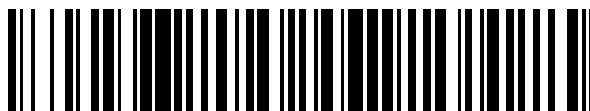


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 656 198**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

A61K 31/4709 (2006.01)

A61K 31/4725 (2006.01)

A61K 31/4439 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.11.2014 PCT/EP2014/075360**

87 Fecha y número de publicación internacional: **04.06.2015 WO15078803**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.11.2014 E 14805527 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.11.2017 EP 3074400**

54 Título: **Derivados del octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol como inhibidores de la autotaxina**

30 Prioridad:

26.11.2013 EP 13194475

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

26.02.2018

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MATTEI, PATRIZIO;
HUNZIKER, DANIEL;
DI GIORGIO, PATRICK;
HERT, JÉRÔME;
RUDOLPH, MARKUS y
WANG, LISHA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 656 198 T3

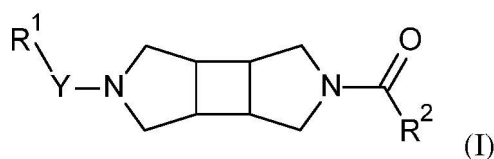
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Derivados del octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol como inhibidores de la autotaxina

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero, y en particular a inhibidores de la autotaxina (ATX) que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y, por tanto, moduladores de los niveles de LPA y la señalización asociada, para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico. Los compuestos heterocíclicos útiles como inhibidores de ATX se divulgan por ejemplo en el documento WO 2013/054185.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



15

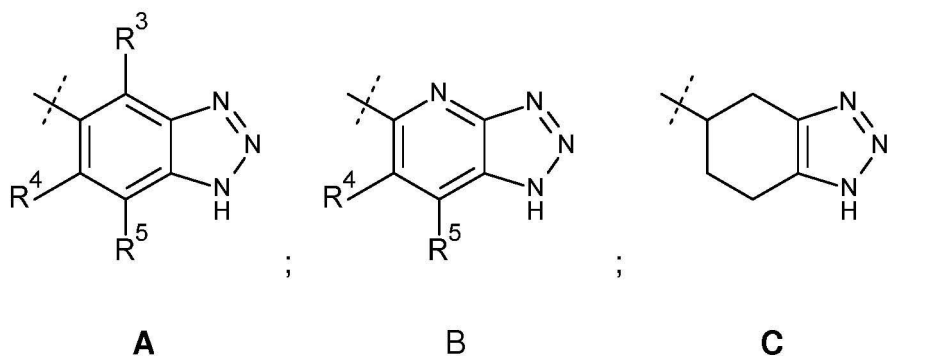
en la que

20 R^1 es quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridacnilo sustituido, piridacnialquilo sustituido, piridacnialquenilo sustituido, piridacnialquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinialquilo sustituido, piridinialquenilo sustituido, piridinialquinilo sustituido, piridinonilo sustituido, piridinonalquilo sustituido, piridinonalquenilo sustituido, piridinonalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenialquilo sustituido, tiofenialquenilo sustituido, tiofenialquinilo sustituido, tetralinilo sustituido o tetralinonilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridacnilo sustituido, piridacnialquilo sustituido, piridacnialquenilo sustituido, piridacnialquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinialquilo sustituido, piridinialquenilo sustituido, piridinialquinilo sustituido, piridinonilo sustituido, piridinonalquilo sustituido, piridinonalquenilo sustituido, piridinonalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenialquilo sustituido, tiofenialquenilo sustituido, tiofenialquinilo sustituido, tetralinilo sustituido o tetralinonilo sustituido están sustituidos con R^6 , R^7 y R^8 ;

35 Y es -C(O)- o -S(O)₂-;

R^2 es piridinilo sustituido, fenilo sustituido o está seleccionado de los sistemas de anillos A, B y C, en el que piridinilo sustituido y fenilo sustituido están sustituidos con un aminosulfonilo sustituido, en el que aminosulfonilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

40



45 R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, cianoalquilo, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, alquilsulfonilo, furanilo,

tetrahidropirranilo, fenilo, fenilo sustituido, fenilalcoxi, fenilalcoxi sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo y pirrolidinilo sustituido, en los que fenilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido y pirrolidinilo sustituido están sustituidos con de uno a tres halógenos;

5 y sales farmacéuticamente aceptables.

La autotaxina (ATX) es una enzima segregada también denominada ectonucleótido pirofosfatasa / fosfodiesterasa 2 o lisofosfolipasa D, que es importante para convertir la lisofosfatidilcolina (LPC) a la molécula de señalización bioactiva ácido lisofosfatídico (LPA). Se ha demostrado que los niveles plasmáticos de LPA están bien correlacionados con la actividad de la ATX y, por tanto, se cree que la ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Experimentos iniciales con un inhibidor prototipo de la ATX han mostrado que un compuesto de este tipo puede inhibir la actividad de síntesis de LPA en plasma de ratón. Trabajos realizados en los años setenta y comienzos de los ochenta demostraron que el LPA puede provocar una amplia gama de respuestas celulares; incluyendo contracción de células del músculo liso, activación plaquetaria, proliferación celular, quimiotaxis y otras. El LPA media sus efectos por medio de la señalización a varios receptores acoplados a la proteína G (GPCR); los primeros miembros se denominaron originalmente receptores de Edg (gen de diferenciación celular endotelial) o gen de la zona ventricular-1 (vzg-1) pero ahora se llaman receptores de LPA. El grupo prototípico consiste ahora en LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 y LPA3/Edg-7. Recientemente, se han descrito tres receptores de LPA adicionales LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5, que están más estrechamente relacionados con los receptores purinérgicos selectivos para nucleótidos que con los receptores de LPA1-3 prototípicos. El eje de señalización ATX-LPA está implicado en una gran gama de funciones fisiológicas y fisiopatológicas, incluyendo, por ejemplo, el funcionamiento del sistema nervioso, desarrollo vascular, fisiología cardiovascular, reproducción, el funcionamiento del sistema inmunitario, inflamación crónica, metástasis y progresión tumoral, fibrosis orgánica así como obesidad y/u otras enfermedades metabólicas tales como diabetes mellitus. Por lo tanto, un aumento en la actividad de ATX y/o en los niveles de LPA, alteraciones en la expresión del receptor de LPA y respuestas alteradas a LPA pueden contribuir al inicio, progresión y/o desenlace clínico de varias afecciones fisiopatológicas diferentes relacionadas con el eje ATX/LPA.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de enfermedades, trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de la autotaxina y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en el presente documento inhiben la actividad de la autotaxina y, por lo tanto, inhiben la producción de LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores de la autotaxina descritos en el presente documento son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que participa la actividad de la ATX y/o señalización de LPA y en las que está implicada en la etiología o patología de la enfermedad, o está asociada de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad. El eje ATX-LPA se considera implicado, por ejemplo, en la angiogénesis, inflamación crónica, enfermedades autoinmunitarias, enfermedades fibróticas, cáncer y metástasis y progresión tumoral, afecciones oculares, afecciones metabólicas tales como la obesidad y/o diabetes mellitus, afecciones tales como prurito colestático u otras formas de prurito crónico así como rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico.

Son objetivos de la presente invención los compuestos de fórmula (I) y sus sales mencionadas anteriormente, dichos compuestos o sus sales para su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen los dichos compuestos o sus sales farmacéuticamente aceptables y dichos compuestos o sus sales para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos o afecciones que están asociados con la actividad de la ATX y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA), en particular en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico, y el uso de dichos compuestos, sales o ésteres para la producción de medicamentos para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico.

El término "alquenilo" indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente de 2 a 7 átomos de carbono con al menos un doble enlace. En modos de realización particulares, el alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono con al menos un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo e iso-butenilo. Un grupo alquenilo particular es etenilo.

El término "alcoxi" indica un grupo de la fórmula -O-R', en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y terc-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye metoxi, etoxi e isopropoxi. Un grupo alcoxi más particular es isopropoxi.

El término "alcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi,

metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Un grupo alcoxialcoxi particular es metoxietoxi.

5 El término "alcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.

10 El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular es metoxipropilo.

15 El término "alcoxihaloalquilo" indica un grupo haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxihaloalquilo ejemplares incluyen metoxitrifluoroetilo, etoxitrifluoroetilo, metoxitrifluoropropilo y etoxitrifluoropropilo.

20 El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, iso-butilo y sec-butilo, pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, isopropilo e iso-butilo.

25 El término "alquilsulfonilo" indica un grupo de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Los grupos alquilsulfonilo particulares incluyen un grupo de la fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo.

El término "amino" indica un grupo $-NH_2$.

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

30 El término "ciano" indica un grupo $-C\equiv N$.

35 El término "cianoalquilo" indica un grupo alquilo en el que uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo ciano. Los grupos cianoalquilo ejemplares incluyen cianometilo, cianoetilo y cianopropilo. Un grupo alcoxialquilo particular es cianometilo.

40 El término "cicloalcoxi" indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.

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

50 El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente con de 3 a 8 átomos de carbono en el anillo. Bicíclico quiere decir un sistema de anillos que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los ejemplos para cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos para cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Los grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo.

55 El término "cicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi. Un grupo cicloalquilalcoxi particular es ciclopropilmetoxi.

60 El término "cicloalquilalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.

65 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropilmetilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo,

adamentanilmetilo y adamantaniletilo. Los ejemplos particulares de cicloalquilalquilo son ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo. Otros ejemplos particulares de cicloalquilalquilo son ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo.

5 El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por el mismo o diferentes átomos de halógeno. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por el mismo o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Un grupo haloalcoxi particular son trifluorometoxi y trifluoroetoxi.

15 El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por el mismo o diferentes átomos de halógeno. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo en el que todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por el mismo o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Los grupos haloalquilo particulares son trifluorometilo y trifluoroetilo.

20 El término "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican fluoro, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y fluoro. El halógeno más particular es cloro.

El término "hidroxi" indica un grupo -OH.

25 El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxi-1-metil-etilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Los ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.

30 El término "hidroxihaloalquilo" indica un grupo haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Los grupos hidroxihaloalquilo ejemplares incluyen hidroxitrifluoroetilo e hidroxitrifluoropropilo. Los grupos hidroxihaloalquilo particulares incluyen hidroxitrifluoroetilo.

El término "fenoxi" indica un grupo de la fórmula $-O-R'$, en la que R' es un fenilo.

35 El término "fenoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo fenoxi. Los grupos fenoxialquilo ejemplares incluyen fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo. Un grupo alcoxialquilo particular es fenoximetilo.

El término "fenilalquenilo" indica un grupo alquenilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalquenilo particular es feniletlenilo.

40 El término "fenilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por un grupo fenilo. Los ejemplos de fenilalcoxi incluyen fenilmetoxi y feniletoxi. Un grupo fenilalcoxi particular es fenilmetoxi.

45 El término "fenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un fenilo. Los grupos fenilalquilo particulares son bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Los grupos fenilalquilo más particulares son bencilo y fenetilo. Otro grupo fenilalquilo particular es bencilo.

50 El término "fenilalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalquinilo particular es feniletinilo.

El término "fenilcicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilcicloalquilo particular es fenilciclopropilo.

55 El término "piridacinalquenilo" indica un grupo alquenilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un piridacnilo. Un grupo piridacinalquenilo particular es piridacniletlenilo.

60 El término "piridacinalalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un piridacnilo. Los grupos piridacinalalquilo particulares son piridacnilmetilo, piridacniletilo y piridacnilpropilo. Un grupo piridacinalalquilo más particular es piridacniletilo.

El término "piridacinalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un piridacnilo. Un grupo piridacinalquinilo particular es piridacniletinilo.

65 El término "piridinonalquenilo" indica un grupo alquenilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un piridinonilo. Un grupo piridinonalquenilo particular es piridinoniletlenilo.

El término "piridinonalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un piridinonilo. Los grupos piridinonalquilo particulares son piridinonilmetilo, piridinoniletilo y piridinonilpropilo. Un grupo piridinonalquilo más particular es piridinoniletilo.

5 El término "piridinonalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un piridinonilo. Un grupo piridinonalquinilo particular es piridinoniletinilo.

El término "piridinilalquenilo" indica un grupo alquenilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un piridinilo. Un grupo piridinilalquenilo particular es piridiniletlenilo.

10

El término "piridinilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un piridinilo. Los grupos piridinilalquilo particulares son piridinilmetilo, piridiniletilo y piridinilpropilo. Un grupo piridinilalquilo más particular es piridiniletilo.

15 El término "piridinilalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un piridinilo. Un grupo piridinilalquinilo particular es piridiniletinilo.

El término "tiofenilalquenilo" indica un grupo alquenilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquenilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalquenilo particular es tiofeniletlenilo.

20

El término "tiofenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Los grupos tiofenilalquilo particulares son tiofenilmetilo, tiofeniletilo y tiofenilpropilo. Un grupo tiofenilalquilo más particular es tiofenilmetilo.

25 El término "tiofenilalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un tiofenilo. Un grupo tiofenilalquinilo particular es tiofeniletinilo.

El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que mantienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son ni biológicamente ni de otro modo indeseables. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar por la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, 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, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de sodio y potasio.

30

35

40

"Ésteres farmacéuticamente aceptables" quiere decir que los compuestos de fórmula general (I) se pueden modificar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden volver a convertir en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos.

45

El término "grupo protector" (GP) indica un grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional de modo que una reacción química se lleve a cabo selectivamente en otro sitio reactivo desprotegido en el sentido convencionalmente asociado con esto en química de síntesis. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores amino, grupos protectores carboxi o grupos protectores hidroxilo. Los grupos protectores particulares son los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es el grupo terc-butoxicarbonilo (Boc).

55

La abreviatura μM quiere decir micromolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura μL quiere decir microlitro y es equivalente al símbolo μL .

60

La abreviatura μg quiere decir microgramo y es equivalente al símbolo μg .

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

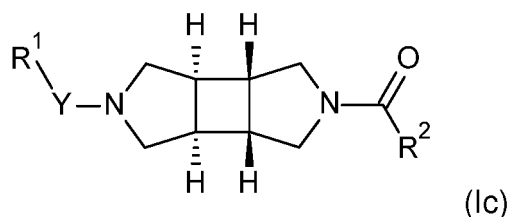
65

De acuerdo con la convención de Cahn-Ingold-Prelog, el átomo de carbono asimétrico puede tener la configuración "R" o "S".

5 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos, en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, más en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

10

Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que los compuestos son de fórmula (Ic).



15

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinonilo sustituido, tetralinilo sustituido o tetralinonilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridacinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinonilo sustituido, tetralinilo sustituido y tetralinonilo sustituido están sustituidos con R⁶, R⁷ y R⁸.

20

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido o piridinilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, fenilalquenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R⁶, R⁷ y R⁸.

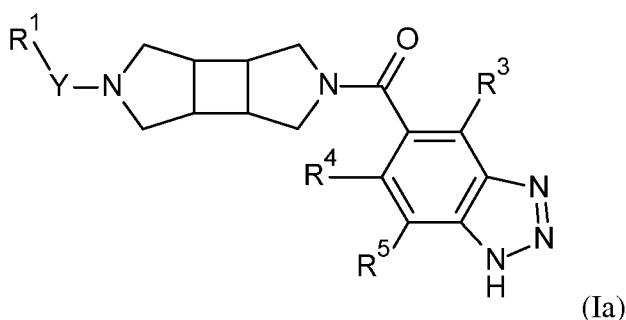
30

En otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido o piridinilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R⁶, R⁷ y R⁸.

35

La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² está seleccionado de los sistemas de anillos A y C.

40 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es el sistema de anillos A y de fórmula (Ia).



45 También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que Y es -C(O)-.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y halógeno.

5 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³, R⁴ y R⁵ son H.

10 La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es H, halógeno, ciano, cianoalquilo, alquilo, haloalquilo, cicloalquilalcoxi, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxialcoxi, fenilo, fenilalcoxi o fenilo sustituido con de uno a tres halógenos.

Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es alcoxi, haloalcoxi o alcoxialcoxi.

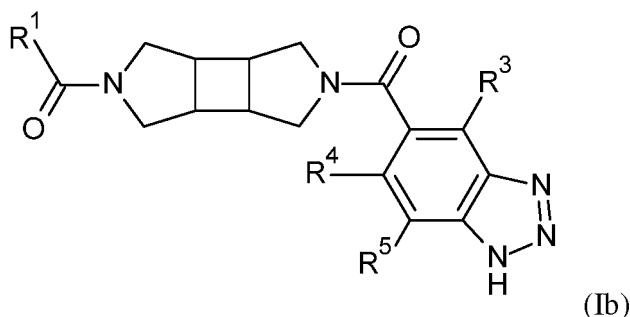
15 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H, halógeno, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alquilsulfonilo, furanilo o tetrahidropiranilo.

20 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁷ es H o halógeno.

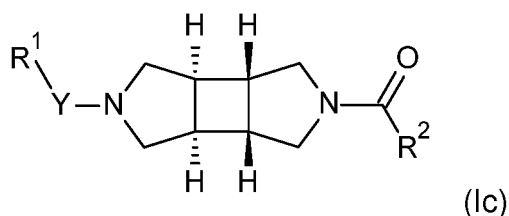
También un modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es H o alquilo.

25 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es H.

30 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido o piridinilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R⁶, R⁷ y R⁸, Y es -C(O)- y R² es el sistema de anillos A y de fórmula (Ib).



35 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que los compuestos son de fórmula (Ic).



40 Los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-naftalen-2-il)-metanona;

45 1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propan-1-ona;

- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona;
- 5 (E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propenona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-bromo-naftalen-2-il)-metanona;
- 10 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- (E)-1-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propenona;
- 15 6-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-naftalen-2-carbonitrilo;
- 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona;
- 20 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)-etanona;
- 25 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-naftalen-2-il-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metil-naftalen-2-il)-metanona;
- 35 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-metil-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-fenil-naftalen-2-il)-metanona;
- 40 (6-bromo-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 45 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-cloro-bifenil-4-il)-metanona;
- (4'-cloro-bifenil-4-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 50 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 55 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(3-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 60 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 65 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanona;

- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-ciclopropilmetoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 5 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- 10 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona;
- 15 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-metanona;
- 20 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 25 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 35 {2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-carbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-isobutil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 40 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-quinolin-2-il-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-isoquinolin-3-il-metanona;
- 45 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-6-il)-metanona;
- 3-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona;
- 50 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-croman-2-il-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-5-il)-metanona;
- (4-metoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 55 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanona;
- 60 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-metanona;
- 65 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;

- metanona;
- 5 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-naftalen-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[7-fenil-naftalen-2-il]-metanona;
- 10 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-etoxi-naftalen-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-naftalen-2-il]-metanona;
- 15 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-benciloxi-1H-indol-6-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il]-metanona;
- 20 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il]-metanona;
- 25 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona;
- 30 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(1-ciclopropilmetoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- (4-isopropoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 35 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-1H-indol-6-il]-metanona;
- 40 4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-isopropoxi-naftalen-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 45 [6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- (1-ciclopropilmetoxi-isoquinolin-3-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 50 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-il]-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-etoxi-quinolin-2-il]-metanona;
- 55 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-quinolin-2-il]-metanona;
- 60 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[6-cloro-9H-carbazol-2-il]-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-quinolin-2-il]-metanona;
- 65 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-7-

- trifluorometil-quinolin-2-il)-metanona;
- 5 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-ciclopropilmetoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanona;
- 10 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etil-4-isopropoxi-1H-indol-6-il)-metanona;
- 15 6-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-3-(4-cloro-fenil)-1H-piridin-2-ona;
- 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- 20 (7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 25 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7-trifluorometil-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 30 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-1-etil-1H-indol-5-il)-metanona;
- 35 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-indol-5-il]-metanona;
- 40 amida del ácido 5-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-piridin-2-sulfónico;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 45 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[4-etoxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-6-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 50 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- (3,4-dimetil-fenil)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 55 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4'-cloro-bifenil-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 60 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-7-metoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanona;
- 65 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-

- b]piridin-5-il)-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 5 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il}-metanona;
- 10 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-ciclopropil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona[dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(6-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- 15 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 20 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 25 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 30 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-piridacin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(3,4-dimetil-fenil)-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 35 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 40 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 45 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-furan-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 50 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-il)-metanona;
- 55 {(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-metanosulfonil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-fenil-metanona;
- 60 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;
- éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;
- 65 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-

metanona;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-cloro-naftalen-2-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-propenona;

(4-isopropoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;

4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-isopropoxi-naftalen-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanona;

[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)quinolin-2-il]-metanona;

(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;

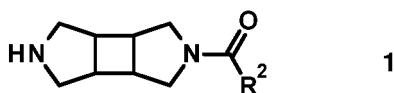
éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

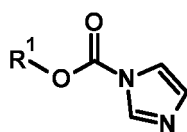
Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento son un objetivo de la invención.

La preparación de compuestos de fórmula (I) de la presente invención se puede llevar a cabo en vías de síntesis secuenciales o convergentes. Las síntesis de la invención se muestran en los siguientes esquemas generales. Las habilidades requeridas para llevar a cabo las reacciones y purificaciones de los productos resultantes son conocidas por los expertos en la técnica. En el caso en el que se produzca una mezcla de enantiómeros o diastereoisómeros durante una reacción, estos enantiómeros o diastereoisómeros se pueden separar por procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica tales como, por ejemplo, cromatografía (quiral) o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

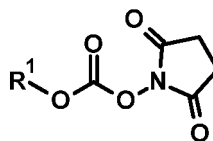
Los compuestos de fórmula general (I) se pueden sintetizar a partir del precursor de amina **1** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.



Por ejemplo, se hace reaccionar la amina **1** con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1-O-C(O)-Cl$ (**2**) (R^1 = fenilalquilo sustituido), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3A**, R^1 = fenilalquilo sustituido), o con un derivado de carbonato de succinimidilo de fórmula (**3B**, R^1 = fenilalquilo), dando lugar a un compuesto de fórmula (I) en la que R^1 es fenilalcoxi sustituido.



3A



3B

5 La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

10 Los ésteres de cloroformiato **2** están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar a partir del correspondiente alcohol de fórmula R¹-OH (R¹ = fenilalquilo sustituido), por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno), como se describe en la literatura.

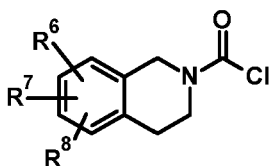
15 Los ésteres de imidazol-1-carboxilato **3A** se sintetizan a partir de los correspondientes alcoholes de fórmula R¹-OH (R¹ = fenilalquilo sustituido), por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. La reacción se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Típicamente, los ésteres de imidazol-1-carboxilato **3A** no se aíslan sino que reaccionan directamente con aminas **1** como se describe anteriormente.

Los derivados de carbonato de succinimidilo **3B** se sintetizan a partir de los correspondientes alcoholes de fórmula R¹-OH (R¹ = fenilalquilo sustituido), por reacción con carbonato de N,N'-disuccinimidilo.

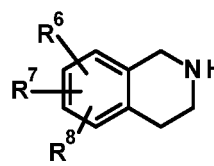
20 La reacción se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. Típicamente, los derivados de carbonato de succinimidilo **3B** no se aíslan sino que reaccionan directamente con aminas **1** como se describe anteriormente.

25 Los alcoholes de fórmula R¹-OH están comercialmente disponibles o se pueden producir por procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **1** con una N-(clorocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina adecuada **4**, dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que R¹ es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido.



4



5

30 Las N-(clorocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas (**4**) se sintetizan a partir de las correspondientes 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolinas **5** por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno, como se describe en el presente documento o en la literatura.

35 De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **1** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R¹-COOH (**6**) dando lugar a un compuesto de fórmula (I). La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

45 También se puede hacer reaccionar la amina **1** con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R¹-COCl (**7**) para dar lugar a compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas de entre 0 °C y 80 °C.

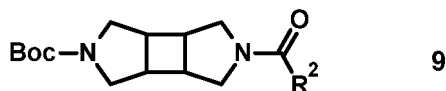
50 Los ácidos carboxílicos (**6**) y haluros de acilo (**7**) están comercialmente disponibles o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **1** con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R¹-SO₂Cl (**8**),

dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

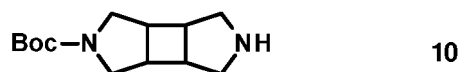
Los cloruros de sulfonilo (**8**) están comercialmente disponibles o se pueden sintetizar como se describe en el presente documento o en la literatura.

Las aminas de fórmula general **1** se sintetizan a partir de precursores de carbamato de terc-butilo **9**.



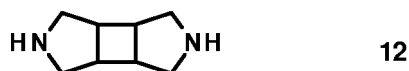
La desprotección de **9** se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano, o 1,4-dioxano a temperaturas de entre 0 °C y 30 °C, dando lugar a la amina **1**.

Las amidas **9** se pueden producir a partir de la amina **10** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.

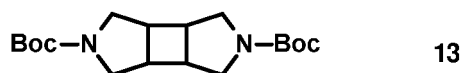


Por ejemplo, se hace reaccionar la amina **10** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**11**), dando lugar a compuestos de fórmula **9**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

La amina protegida con Boc **10** se puede producir a partir de la diamina **12** usando un reactivo adecuado, por ejemplo, dicarbonato de di-terc-butilo. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano, cloroformo o tetrahidrofurano, a temperaturas de entre 0 °C y 30 °C.

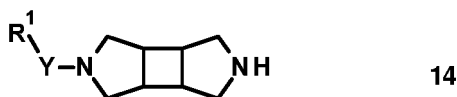


De forma alternativa, **10** se puede producir a partir de **12** en una secuencia en dos etapas. En la primera etapa, se hace reaccionar **12** con dicarbonato de di-terc-butilo en exceso, dando lugar al intermedio diprotegido **13**. Se monodesprotege el dicarbamato **13** en condiciones adecuadas, por ejemplo, con cloruro de hidrógeno, en disolventes tales como acetato de etilo, éter dietílico, 2-propanol, o mezclas de los mismos, dando lugar a **10** como sal de clorhidrato.



Las aminas de fórmula general **1** también se pueden sintetizar a partir de la diamina **12** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica. Por ejemplo, se hace reaccionar la diamina **12** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**11**), dando lugar a compuestos de fórmula **1**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Los compuestos de fórmula (I), también se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **14** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



5

Por ejemplo, se hace reaccionar la amina **14** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**11**), dando lugar a compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

15 Las aminas **14** se pueden sintetizar a partir de la diamina **12**, usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se hace reaccionar la diamina **12** con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1-O-C(O)-Cl$ (**2**) (R^1 = fenilalquilo sustituido), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3A**, R^1 = fenilalquilo sustituido), o con un derivado de carbonato de succinimido de fórmula (**3B**, R^1 = fenilalquilo), dando lugar a un compuesto de fórmula **14** en la que R^1 es fenilalcoxi sustituido. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

25

De forma alternativa, se hace reaccionar la diamina **12** con una N-(clorocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina adecuada **4**, dando lugar a compuestos de fórmula **14** en la que R^1 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido.

30 De forma alternativa, se hace reaccionar la diamina **12** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-COOH (**6**) dando lugar a un compuesto de fórmula **14**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

35

También se puede hacer reaccionar la diamina **12** con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R^1-COCl (**7**) para dar lugar a compuestos de fórmula **14**. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas de entre 0 °C y 80 °C.

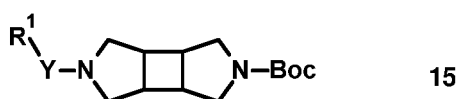
40

De forma alternativa, se hace reaccionar la diamina **12** con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **14** en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

45

De forma alternativa, las aminas **14** se pueden sintetizar a partir de sus derivados de carbamato de terc-butilo de fórmula **15** por desprotección del carbamato. La desprotección se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano, o 1,4-dioxano a temperaturas de entre 0 °C y 30 °C.

50



55

Los intermedios **15** se pueden producir a partir de la amina **10** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, se hace reaccionar la amina **10** con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1-O-C(O)-Cl$ (**2**) ($R^1 =$ fenilalquilo sustituido), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3A**, $R^1 =$ fenilalquilo sustituido), o con un derivado de carbonato de succinimidilo de fórmula (**3B**, $R^1 =$ fenilalquilo), dando lugar a un compuesto de fórmula **15** en la que R^1 es fenilalcoxi sustituido. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **10** con una N-(clorocarbonil)-1,2,3,4-tetrahidroisoquinolina adecuada **4**, dando lugar a compuestos de fórmula **15** en la que R^1 es 1,2,3,4-tetrahidroisoquinolin-2-ilo sustituido.

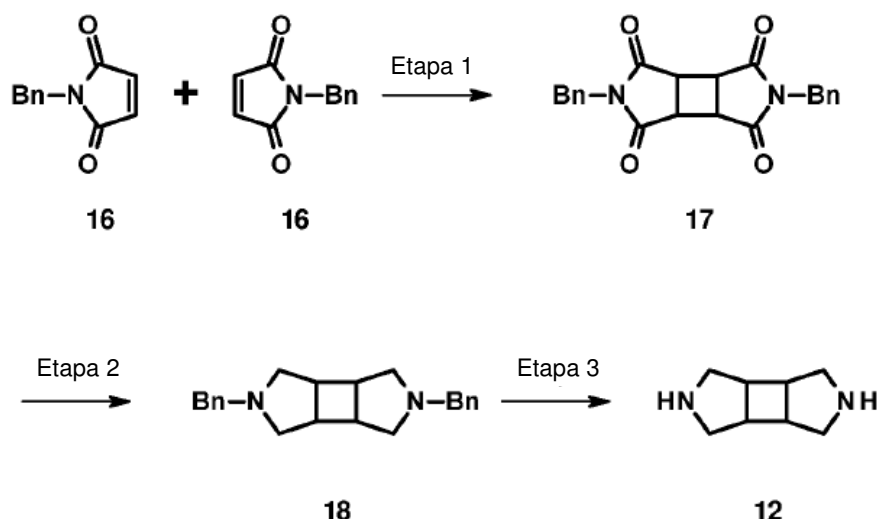
De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **10** con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-COOH (**6**) dando lugar a un compuesto de fórmula **15**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbodiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas de entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

También se puede hacer reaccionar la amina **12** con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R^1-COCl (**7**) para dar lugar a compuestos de fórmula **15**. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas de entre 0 °C y 80 °C.

De forma alternativa, se hace reaccionar la amina **10** con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **15** en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

La diamina **12** se puede sintetizar en tres etapas a partir de N-bencilmaleimida (**16**), como se ilustra en el esquema 1.

Esquema 1



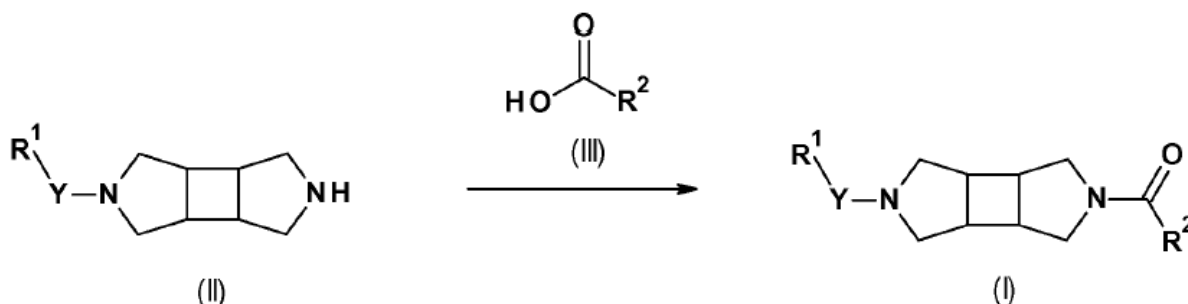
En la etapa 1, esquema 1, la N-bencilmaleimida (**16**) se somete a fotodimerización por irradiación con luz ultravioleta ($\lambda = 300$ nm), dando lugar a la diimida **17**. Esta reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o diclorometano, a temperaturas de entre -30 °C y +40 °C. La reacción también se puede realizar en modo discontinuo o bien, más preferentemente, en un reactor de flujo continuo. Los productos diméricos se pueden formar como una mezcla de estereoisómeros (es decir, 3aS,3bS,6aR,6bR-**17** y 3aS,3bR,6aS,6bR-**17**), que se pueden separar, por ejemplo, por cristalización.

En la etapa 2, esquema 1, la diimida **17** se reduce a la correspondiente diamina **18**, usando reactivos y condiciones conocidos en la técnica. La reacción se realiza, por ejemplo, usando hidruro de litio y aluminio, en un disolvente tal como

éter dietílico o tetrahidrofurano, a temperaturas de entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente.

En la etapa 3, esquema 1, los grupos bencilo de **18** se retiran, dando lugar a la diamina **12**, usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica, por ejemplo, por hidrogenación catalítica. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, metanol o etanol, a presiones de hidrógeno de entre 0,1 MPa (1 bar) y 10 MPa (100 bar), a temperaturas de entre 0 °C y 100 °C, en presencia de un catalizador adecuado, por ejemplo, paladio en carbón activado.

También un modo de realización de la presente invención es un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula (I) como se define anteriormente que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III);



en la que R¹, R², A e Y son como se define anteriormente.

En particular, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -78 °C y reflujo, en particular entre -10 °C y temperatura ambiente.

También un objetivo de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

Asimismo, un objetivo de la presente invención es una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento y un vehículo terapéuticamente inerte.

Las afecciones renales incluyen, pero no se limitan a, lesión renal aguda e insuficiencia renal crónica con y sin proteinuria incluyendo insuficiencia renal terminal (ESRD). Con más detalle, esto incluye disminución en el aclaramiento de la creatinina y disminución en la velocidad de filtración glomerular, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, glomerulosclerosis con expansión de matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa (en particular nefropatía diabética y amiloidosis), trombosis focal de capilares glomerulares (en particular microangiopatías trombóticas), necrosis fibrinoide global, lesiones isquémicas, nefrosclerosis maligna (tal como retracción isquémica, reducción en la circulación sanguínea renal y arteriopatía renal), hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (drepanocitos) como entidades de nefritis, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas así como rechazo de trasplante de riñón agudo y crónico.

Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, congestión hepática, hepatopatía colestática incluyendo prurito, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo de trasplante de hígado agudo y crónico.

Las afecciones inflamatorias incluyen, pero no se limitan a, artritis, artrosis, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria intestinal, trastorno de evacuación anómala y similares así como enfermedades inflamatorias de las vías respiratorias tales como fibrosis pulmonar idiopática (IPF), enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD) o asma bronquial crónico.

Otras afecciones del sistema respiratorio incluyen, pero no se limitan a, otras neumopatías parenquimatosas difusas de diferentes etiologías incluyendo fibrosis medicamentosa y atrógena, fibrosis profesional y/o ambiental, enfermedades sistémicas y vasculitis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), vasculopatía del tejido conjuntivo, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangioleiomiomatosis, enfermedades heredadas (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, tesarismosis metabólica, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto o síndrome de dificultad respiratoria agudo (SDRA).

Las afecciones del sistema nervioso incluyen, pero no se limitan a, dolor neuropático, esquizofrenia, neuroinflamación (por ejemplo astrogliosis), neuropatías periféricas y/o autónomas (diabética) y similares.

- 5 Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, vasculopatía trombótica así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células de la mioíntima inflamada rodeadas por matriz extracelular mucinosa y engrosamiento nodular), aterosclerosis, disminución de la distensibilidad vascular (tal como rigidez, reducción en distensibilidad ventricular y reducción en distensibilidad vascular), disfunción endotelial y similares.
- 10 Las afecciones cardiovasculares incluyen, pero no se limitan a, síndrome coronario agudo, cardiopatía coronaria, infarto de miocardio, hipertensión arterial y pulmonar, arritmia cardíaca tal como fibrilación auricular, apoplejía y otros daños vasculares.
- 15 Las enfermedades fibróticas incluyen, pero no se limitan a fibrosis miocárdica y vascular, fibrosis renal, fibrosis hepática, fibrosis pulmonar, fibrosis cutánea, esclerodermia y peritonitis encapsulante. Una enfermedad fibrótica particular es la fibrosis pulmonar idiopática.
- 20 En un modo de realización particular, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de fibrosis orgánica o cutánea.
- En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis tubulointersticial renal o glomeruloesclerosis.
- 25 En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.
- En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.
- 30 El cáncer y metástasis del cáncer incluyen, pero no se limitan a, cáncer de mama, cáncer ovárico, cáncer de pulmón, cáncer de próstata, mesotelioma, glioma, carcinoma hepático, cánceres gastrointestinales y progresión y agresividad metastásica de los mismos.
- 35 Las afecciones oculares incluyen, pero no se limitan a, retinopatía proliferativa y no proliferativa (diabética), degeneración macular senil (DMS) seca y húmeda, edema macular (diabético), oclusión arterial/venosa central, lesión traumática, glaucoma y similares. Una afección ocular particular es glaucoma.
- Las afecciones metabólicas incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.
- 40 En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o profilaxis de prurito crónico colestático o no colestático.
- Otro modo de realización de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico.
- 45 Otro modo de realización particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas, cáncer y afecciones oculares.
- Otro modo de realización más particular de la presente invención es un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de enfermedades fibróticas y afecciones oculares.
- 50 En un modo de realización particular, la afección renal está seleccionada del grupo que consiste en lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, rechazo agudo de trasplante de riñón y nefropatía crónica por aloinjerto.
- 55 En otro modo de realización particular, la afección renal es lesión renal aguda.
- En otro modo de realización particular, la afección renal es enfermedad renal crónica.
- 60 En otro modo de realización particular, la afección renal es nefropatía diabética.
- 65 En otro modo de realización particular, la afección renal es rechazo agudo de trasplante de riñón.
- En otro modo de realización particular, la afección renal es nefropatía crónica por aloinjerto.
- En un modo de realización particular, la afección renal es rechazo agudo y crónico de trasplante de hígado.

En un modo de realización particular, la afección inflamatoria es artritis.

En un modo de realización particular, la afección del sistema nervioso es dolor neuropático.

5 En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es peritonitis encapsulante.

En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.

10 En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.

También un modo de realización de la presente invención son compuestos de la fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrican de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos.

15 **Procedimientos de ensayo**

Producción de ATX humana de longitud completa, con y sin marca His

20 **Clonación de la autotaxina (ATX - ENPP2):** se preparó ADNc a partir de ARN total comercial de células hematopoyéticas humanas y se usó como molde en PCR coincidentes para generar un ORF de ENPP2 humana de longitud completa con o sin una marca 3'-6xHis. Se clonaron estas inserciones de longitud completa en el vector pcDNA3,1V5-His TOPO (Invitrogen). Se verificaron las secuencias de ADN de varios clones individuales. Se usó el ADN de un clon de longitud completa correcto para transfectar células Hek293 para la verificación de la expresión de proteínas. La secuencia del ENPP2 codificado se adapta a la entrada Q13822 de Swissprot, con o sin la marca 6xHis C terminal adicional.

30 **Fermentación de la ATX:** Se produjo la proteína recombinante por transfección transitoria a gran escala en biorreactores con depósitos agitados controlados de 20 l (Sartorius). Durante el crecimiento celular y la transfección, la temperatura, la velocidad del agitador, el pH y la concentración de oxígeno disuelto se mantuvieron a 37 °C, 120 rpm, 7,1 y 30% DO, respectivamente. Se cultivaron células FreeStyle 293-F (Invitrogen) en suspensión en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) y se transfectaron a ca. 1-1,5 x 10E6 células/ml con los ADN plasmídicos anteriores usando XtremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics) como agente complejante. Se echaron las células en una solución de nutrientes concentrada (J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (página 193)) y se indujeron por butirato de sodio (2 mM) a las 72 h post transfección y se recogieron a las 96 h post transfección. Se analizó la expresión por inmunoelectrotransferencia, ensayo enzimático y/o cromatografía IMAC analítica. Después de enfriar la suspensión celular hasta 4 °C en un intercambiador de calor de flujo continuo, se realizaron la separación celular y la filtración estéril del sobrenadante por filtración a través de unidades filtradoras Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). El sobrenadante se almacenó a 4 °C antes de su purificación.

40 **Purificación de la ATX:** Se acondicionaron 20 litros de sobrenadante de cultivo para ultrafiltración añadiendo Brij 35 hasta una concentración final de un 0,02% y ajustando el pH a 7,0 usando HCl 1 M. A continuación, en primer lugar se microfiltró el sobrenadante a través de un filtro Ultran-Pilot Open Channel PES de 0,2 µm (Whatman) y después de eso se concentró hasta 1 litro a través de un filtro Ultran-Pilot Screen Channel PES con MWCO 30 kDa (Whatman). Antes de la cromatografía IMAC, se añadió NiSO₄ hasta una concentración final de 1 mM. A continuación, se aplica el sobrenadante aclarado a una columna HisTrap (GE Healthcare) equilibrada previamente en Na₂HPO₄ 50 mM pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10%, CHAPS al 0,3%, NaN₃ al 0,02%. Se lavó la columna en etapas con el mismo tampón que contenía imidazol 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. Posteriormente se eluyó la proteína usando un gradiente lineal de imidazol hasta 0,5 M en 15 volúmenes de columna. Se agruparon las fracciones que contenían ATX y se concentraron usando una célula Amicon equipada con una membrana de filtro PES 30 kDa. Se purificó adicionalmente la proteína por cromatografía de exclusión por tamaño en una columna de calidad prep. Superdex S-200 (XK 26/100) (GE Healthcare) en BICINE 20 mM pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10%, CHAPS al 0,3%, NaN₃ al 0,02%. El rendimiento final de proteína después de la purificación fue de 5-10 mg de ATX por litro de sobrenadante de cultivo. Se almacenó la proteína a -80 °C.

55 **Ensayo de inhibición de la enzima ATX humana**

60 Se midió la inhibición de la ATX por un ensayo de desactivación de fluorescencia usando un sustrato análogo específicamente marcado (sustrato MR121). Para obtener este sustrato MR121, se marcó el éster (R)-3-((2-((2-((2-((2-amino-etoxi)-etoxi)-etoxi)-etoxi)-propionilamino)-etoxi)-hidroxi-fosforiloxi)-2-hidroxi-propílico del ácido 6-amino-hexanoico protegido con BOC y TBS (Ferguson *et al.*, Org Lett 2006, 8 (10), 2023) se marcó con el fluoróforo MR121 (CAS 185308-24-1, 1-(3-carboxipropil)-11-etil-1,2,3,4,8,9,10,11-octahidro-dipirido[3,2-b:2',3'-i]fenoxazin-13-io) en la amina libre del lado de la etanolamina y a continuación, después de la desprotección, posteriormente con triptófano en el lado del ácido aminohexanoico.

65 Se prepararon las soluciones de trabajo del ensayo como sigue:

ES 2 656 198 T3

tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl₂ 1 mM, MgCl₂ 1 mM, Triton-X-100 al 0,01%, pH 8,0;

solución de ATX: solución madre de ATX (con marca His humana) (1,08 mg/ml en bicina 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10%, CHAPS al 0,3%, NaN₃ al 0,02%), diluida hasta una concentración final 1,4 – 2,5x en tampón de ensayo;

5

solución de sustrato MR121: solución madre de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 µM en DMSO), diluido hasta una concentración final 2 – 5x final en tampón de ensayo.

10

Se obtuvieron los compuestos de prueba (reserva 10 mM en DMSO, 8 µl) en placas de muestra de 384 pocillos (Corning Costar #3655) y se diluyó con 8 µl de DMSO. Se realizaron diluciones en serie por filas transfiriendo 8 µl de solución cpd a la siguiente fila hasta la fila O. Se mezclaron las soluciones de compuesto y control cinco veces y se transfirieron 2 µl a placas de ensayo de 384 pocillos (Coming Costar # 3702). A continuación, se añadieron 15 µl de solución de ATX 41,7 nM (concentración final 30 nM), se mezcló cinco veces y a continuación se incubó durante 15 minutos a 30 °C. Se añadieron 10 µl de solución de sustrato MR121 (concentración final 1 µM), se mezcló 30 veces y a continuación se incubó durante 15 minutos a 30 °C. A continuación, se midió la fluorescencia cada 2 minutos durante 1 hora (placa Perkin Elmer: lector de visión multimodo); intensidad de luz: 2,5%; tiempo exp.: 1,4 s, filtro: Fluo_630/690 nm) y se calcularon los valores de CI₅₀ a partir de estas lecturas.

15

Los valores de CI₅₀ para los ejemplos de la presente invención se dan en la tabla a continuación:

20

Ejemplo	CI50 (µM)
1	0,034
1,001	0,011
1,002	0,064
1,003	0,0085
1,004	0,017
1,005	0,12
1,006	0,008
1,007	0,062
1,008	0,036
1,009	0,008
1,010	0,016
1,011	0,008
1,012	0,086
1,013	0,054
1,042	0,632
1,043	1,406
1,044	0,013
1,045	0,011
1,046	0,028
1,047	0,205
1,048	0,208
1,049	0,004
1,050	0,008
1,051	0,007
1,052	0,0035
1,053	0,014
1,054	0,0592
1,055	0,022
1,056	0,029
1,057	0,0077
1,058	0,0053
1,059	0,0013
1,060	0,0047
1,061	0,0405
1,062	0,009
1,063	0,001
1,064	0,001

Ejemplo	CI50 (µM)
1,014	0,045
1,015	0,011
1,016	0,017
1,017	0,008
1,018	0,016
1,019	0,0115
1,020	0,006
1,021	0,265
1,022	0,155
1,023	1,473
1,024	0,377
1,025	0,0085
1,026	0,0115
1,027	0,828
1,067	0,005
1,068	0,0143
1,069	0,008
1,070	0,004
1,071	0,0035
1,072	0,006
1,073	0,0035
1,074	0,005
1,075	0,02
1,076	0,0125
1,077	0,0075
1,078	0,0035
1,079	0,0315
1,080	0,0025
1,081	0,0075
1,082	0,003
1,083	0,1535
1,084	0,005
1,085	0,0027
1,086	0,017
1,087	0,0153
1,088	0,0413
1,089	0,02

Ejemplo	CI50 (µM)
1,028	2,834
1,029	0,07
1,030	0,104
1,031	0,224
1,032	0,013
1,033	0,104
1,034	0,489
1,035	0,243
1,036	0,13
1,037	0,1587
1,038	0,687
1,039	3,33
1,040	8,674
1,041	0,538
1,092	0,018
1,093	0,017
1,094	0,077
1,095	0,032
1,096	0,012
1,097	0,025
1,098	0,859
1,099	0,277
1,100	0,01
1,101	4,433
1,102	0,992
1,103	0,027
1,104	0,01
1,105	0,008
1,106	0,169
1,107	0,141
1,108	0,006
1,109	0,301
1,110	0,0325
1,111	0,3305
2	0,014
2,001	0,0045
3	0,173

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
1,065	0,0065
1,066	0,005

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
1,090	0,019
1,091	0,017

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
3,001	0,232
4	0,07

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales o ésteres farmacéuticamente aceptables de los mismos como se describe en el presente documento tienen valores de Cl₅₀ de entre 0,00001 µM y 1000 µM, compuestos particulares tienen valores de Cl₅₀ de entre 0,0005 µM y 500 µM, otros compuestos particulares tienen valores de Cl₅₀ de entre 0,0005 µM y 50 µM, compuestos más particulares tienen valores de Cl₅₀ de entre 0,0005 µM y 5 µM. Estos resultados se obtuvieron usando el ensayo enzimático descrito anteriormente.

10 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo en forma de pulverizadores nasales) o por vía rectal (por ejemplo en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o intravenosa (por ejemplo en forma de soluciones inyectables).

15 Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden procesar con coadyuvantes inorgánicos u orgánicos farmacéuticamente inertes para la producción de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas y cápsulas de gelatina dura. Se pueden usar lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc., por ejemplo, como dichos coadyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

20 Los coadyuvantes adecuados para cápsulas de gelatina blanda son, por ejemplo, aceites vegetales, ceras, grasas, sustancias semisólidas y polioles líquidos, etc.

25 Los coadyuvantes adecuados para la producción de soluciones y jarabes son, por ejemplo, agua, polioles, sacarosa, azúcar invertido, glucosa, etc.

30 Los coadyuvantes adecuados para soluciones de inyección son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

Los coadyuvantes adecuados para supositorios son, por ejemplo, aceites naturales o hidrogenados, ceras, grasas, polioles líquidos o semisólidos, etc.

35 Además, las preparaciones farmacéuticas pueden contener conservantes, solubilizantes, sustancias que incrementan la viscosidad, estabilizantes, agentes humectantes, emulsionantes, edulcorantes, colorantes, saborizantes, sales para variar la presión osmótica, tampones, agentes de enmascaramiento o antioxidantes. También pueden contener adicionalmente otras sustancias terapéuticamente valiosas.

40 La dosificación puede variar en límites amplios y, por supuesto, se puede ajustar a las necesidades individuales en cada caso particular. En general, en el caso de administración oral, debe ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Quedará claro, sin embargo, que el límite superior dado en el presente documento se puede exceder cuando sea indicado.

45 La invención se ilustra a continuación en el presente documento por los ejemplos, que no tienen carácter limitante.

50 En el caso en el que se obtengan los ejemplos preparativos como una mezcla de enantiómeros, los enantiómeros puros se pueden obtener por procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos para los expertos en la técnica, tal como por ejemplo cromatografía quiral o cristalización.

Ejemplos

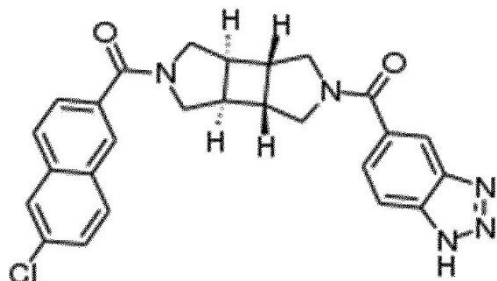
55 Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de nitrógeno si no se especifica de otro modo.

Abreviaturas

60 ac. = acuoso; CAS-RN = número de registro del Chemical Abstracts Service; p.e. = proporción enantiomérica; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; EM = espectro de masas; RMN = espectro de resonancia magnética nuclear; sat. = saturado

Ejemplo 1

[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-naftalen-2-il)-metanona



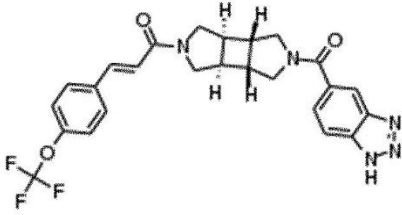
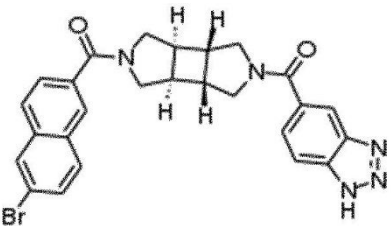
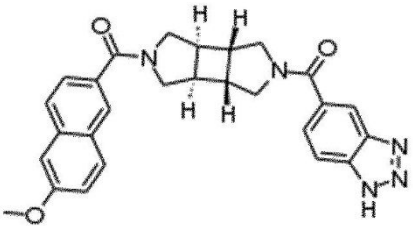
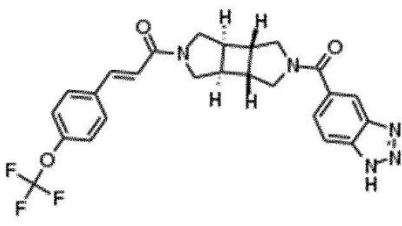
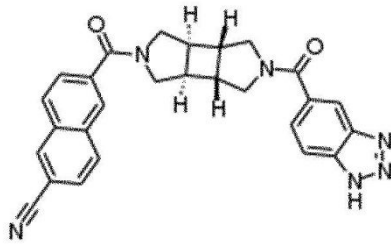
5

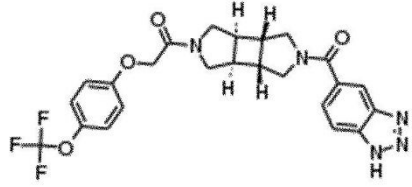
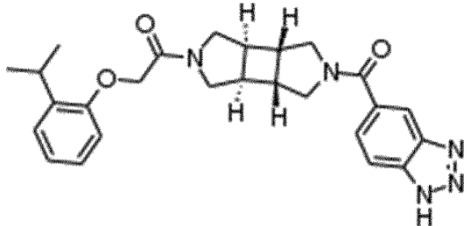
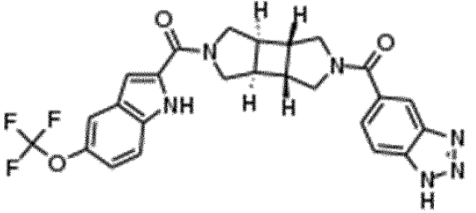
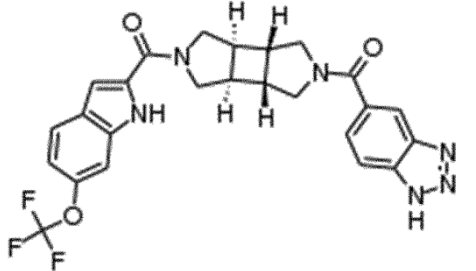
A una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (intermedio 1; 30 mg, 217 μ mol) en N,N-dimetilformamida (3,5 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (110 mg, 1,09 mmol), ácido 6-cloro-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 5042-97-7; 44,9 mg, 217 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (82,5 mg, 217 μ mol). Después de agitar durante 8 h a temperatura ambiente, se añadieron ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (35,4 mg, 217 μ mol, eq: 1,00) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (82,5 mg, 217 μ mol), a continuación después de 16 h se dividió la mezcla de reacción entre solución de cloruro de amonio ac. sat. y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco ac. al 2 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (51 mg, 50%). Sólido blanquecino, EM: 472,5 (M+H)⁺.

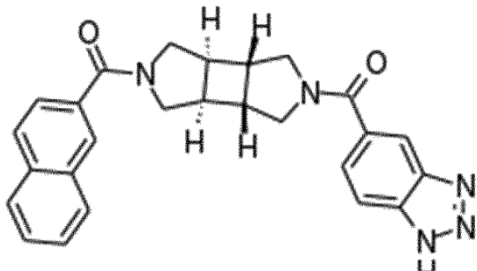
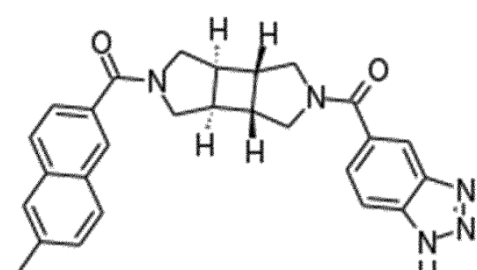
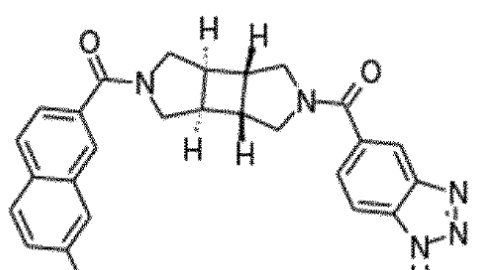
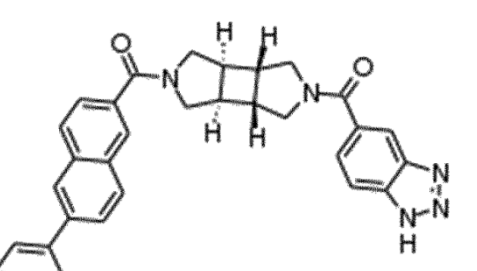
Los siguientes ejemplos se produjeron en analogía al ejemplo 1, reemplazando el ácido 6-cloro-naftalen-2-carboxílico y ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico por ácido carboxílico 1 y ácido carboxílico 2, respectivamente.

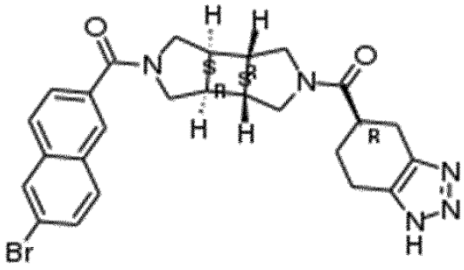
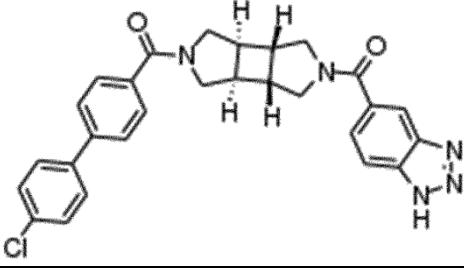
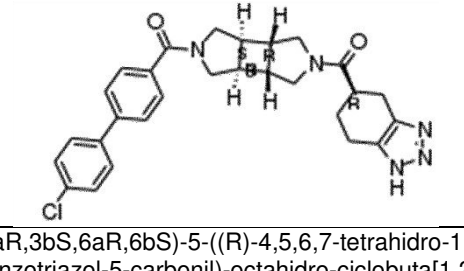
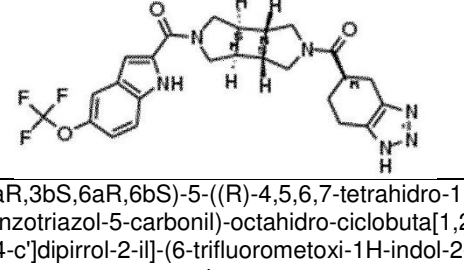
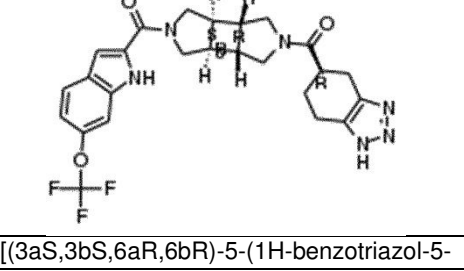
20

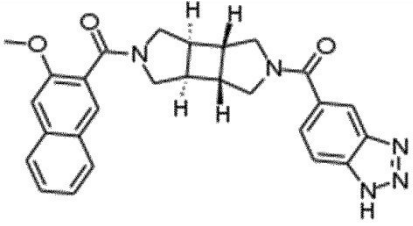
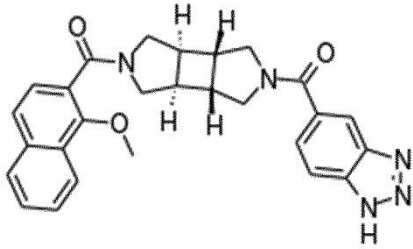
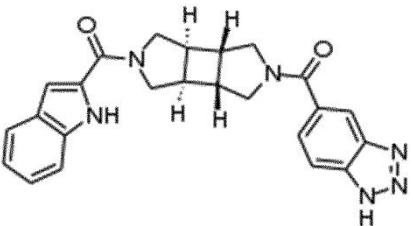
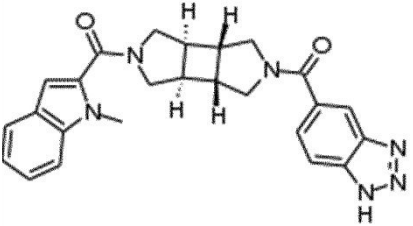
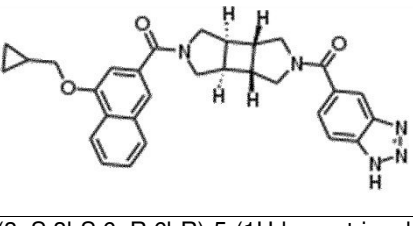
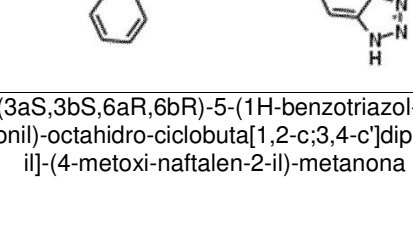
Ej.	Nombre sistemático	ácido carboxílico 1	ácido carboxílico 2	EM, m/e
1,001	1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propan-1-ona	ácido 4-(trifluorometoxi)-hidrocínámico (CAS-RN 886499-74-7)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	500,6 (M+H) ⁺
1,002	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona	ácido 4'-fluorobifenil-4-carboxílico (CAS-RN 5731-10-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	482,5 (M+H) ⁺
1,003	(E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propenona	ácido 4-(trifluorometoxi)-cinámico (CAS-RN 199679-35-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	498,5 (M+H) ⁺

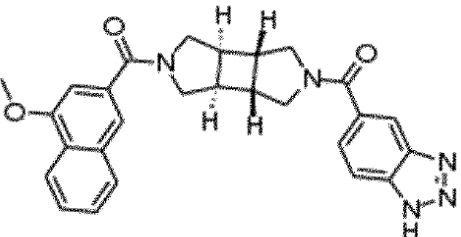
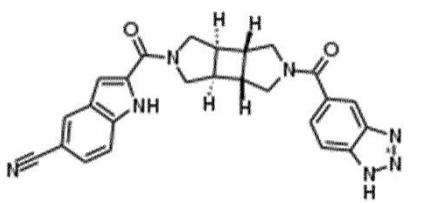
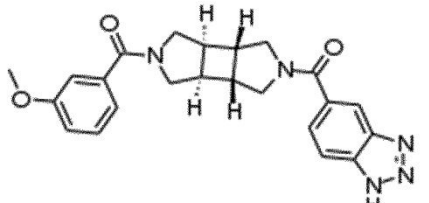
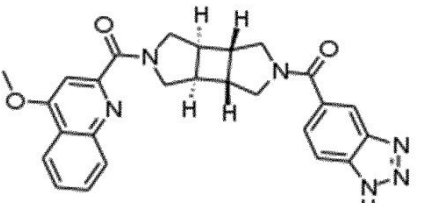
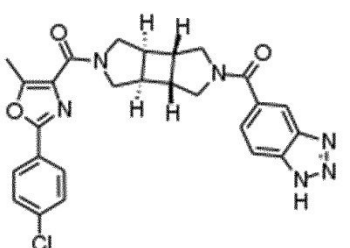
				
1,004	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (6-bromo-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-bromo-2-naftoico (CAS-RN 5773-80-8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	514,8 (M-H) ⁻
1,005	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (6-metoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 2471-70-7)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	468,7 (M+H) ⁺
1,006	<p>(E)-1-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-triflorometoxi-fenil)-propenona</p> 	ácido 4-(trifluorometoxi)-cinámico (CAS-RN 199679-35-1)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	502,7 (M+H) ⁺
1,007	<p>6-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-carbonil]-naftalen-2-carbonitrilo</p> 	ácido 6-ciano-2-naftoico (CAS-RN 5159-60-4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	463,5 (M+H) ⁺

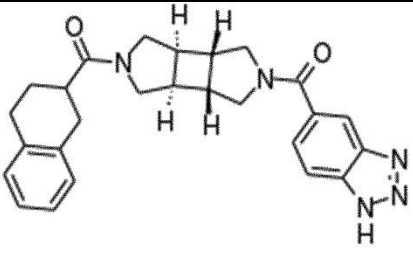
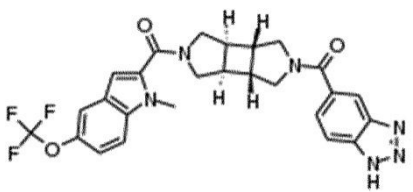
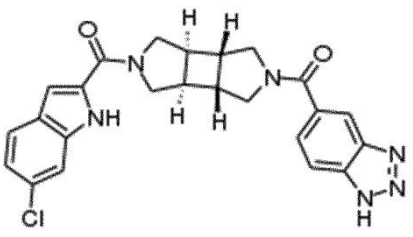
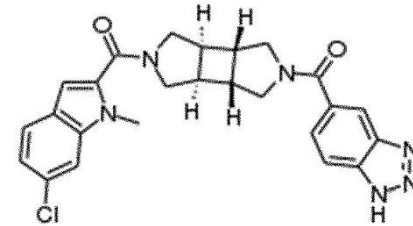
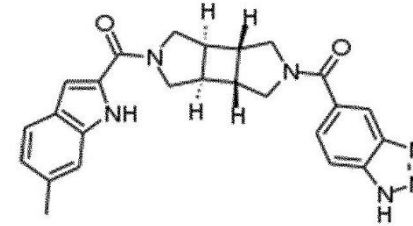
1,008	1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)-etanona		ácido 2-(4-(trifluorometoxi)-fenoxi)-acético (CAS-RN 72220-50-9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	502,4 (M+H) ⁺
1,009	1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)-etanona		ácido 2-(2-isopropil-fenoxi)-acético (CAS-RN 25141-58-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,4 (M+H) ⁺
1,010	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona		ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 175203-84-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	511,0 (M+H) ⁺
1,011	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona		ácido 6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 923259-70-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	511,7 (M+H) ⁺
1,012	[(3aR,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-ácido 2-naftoico (CAS-RN 93-09-4)			ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	438,7 (M+H) ⁺

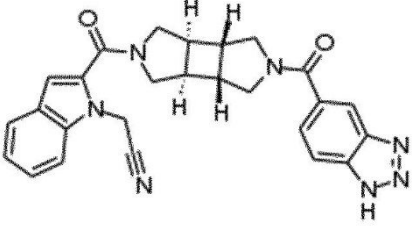
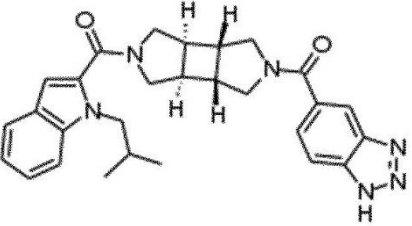
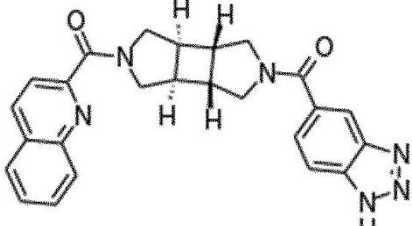
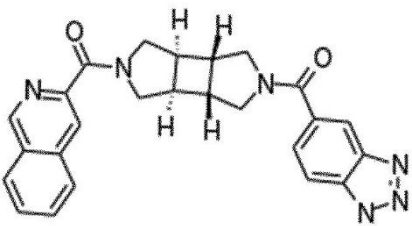
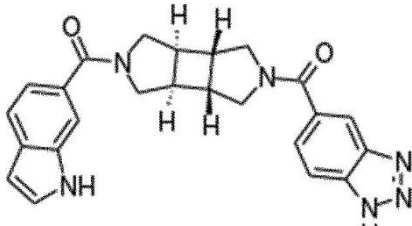
				
1,013	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (6-metil-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-metil-2-naftoico (CAS-RN 5774-08-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	452,6 (M+H) ⁺
1,014	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (7-metil-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 7-metil-2-naftoico (CAS-RN 5159-64-8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	452,7 (M+H) ⁺
1,015	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (6-fenil-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-fenil-2-naftoico (CAS-RN 855207-53-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	514,6 (M+H) ⁺
1,016	<p>(6-bromo-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p>	ácido 6-bromo-2-naftoico (CAS-RN 5773-80-8)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	520,5 (M+H) ⁺

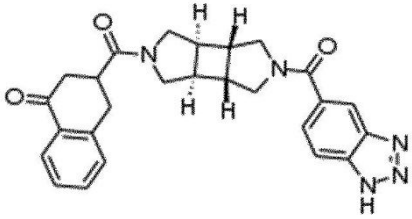
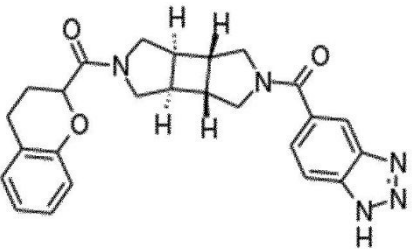
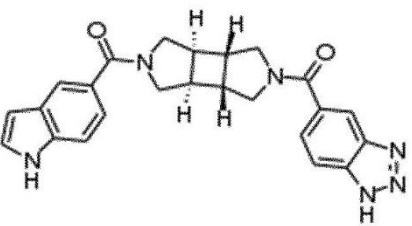
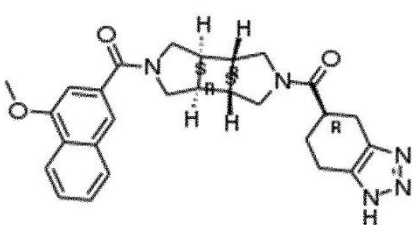
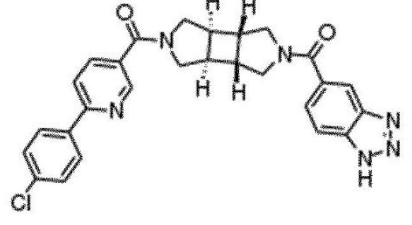
				
1,017	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (4'-cloro-bifenil-4-il)-metanona</p> 	ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico (CAS-RN 5748-41-4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	498,6 (M+H) ⁺
1,018	<p>(4'-cloro-bifenil-4-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p> 	ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico (CAS-RN 5748-41-4)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	502,5 (M+H) ⁺
1,019	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 175203-84-6)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	515,7 (M+H) ⁺
1,020	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]- (6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 923259-70-5)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	515,7 (M+H) ⁺
1,021	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-	ácido 3-metoxi-2-	ácido 1H-	468,6

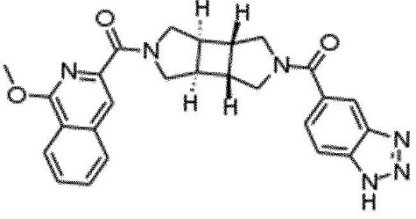
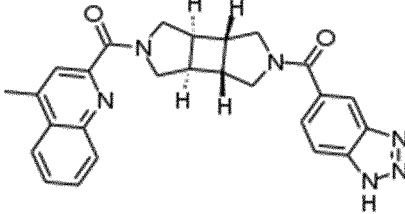
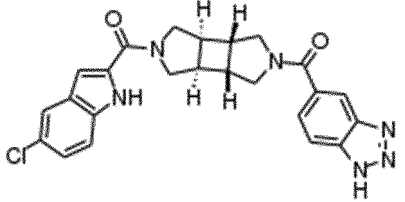
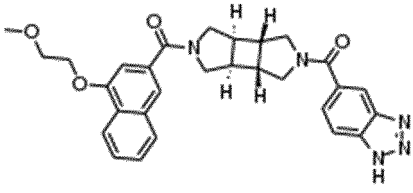
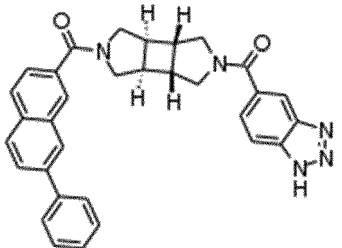

	<p>carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(3-metoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	naftoico (CAS-RN 883-62-5)	benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	(M+H) ⁺
1,022	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(1-metoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 1-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 883-21-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	468,6 (M+H) ⁺
1,023	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 1477-50-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	427,5 (M+H) ⁺
1,024	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 1-metil-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 16136-58-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	441,5 (M+H) ⁺
1,025	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-ciclopropilmetoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-2-naftoico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	508,6 (M+H) ⁺
1,026	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-metoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 4-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 5773-93-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-	468,5 (M+H) ⁺

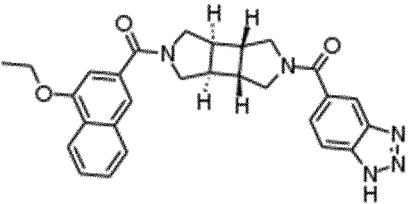
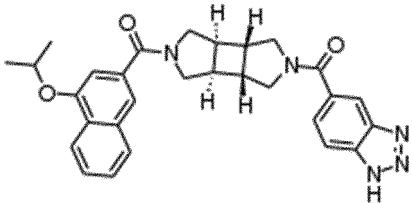
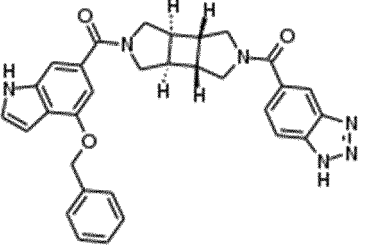
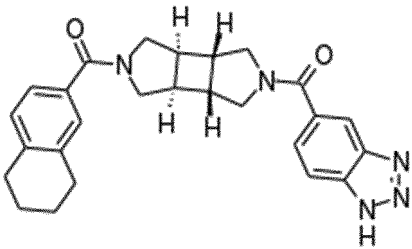
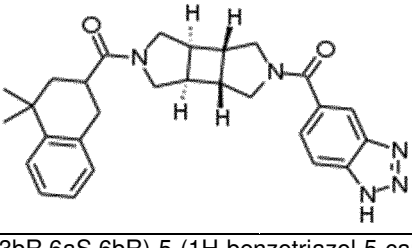
			carboxílico	
1,027	2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo 	ácido 5-ciano-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 169463-44-9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	452,6 (M+H) ⁺
1,028	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[3-metoxi-fenil]-metanona 	ácido 3-metoxi-benzoico (CAS-RN 586-38-9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	418,5 (M+H) ⁺
1,029	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-metoxi-quinolin-2-il]-metanona 	ácido 4-metoxi-2-quinolin-carboxílico (CAS-RN 15733-83-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	469,5 (M+H) ⁺
1,030	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il]-metanona 	ácido 2-(4-clorofenil)-5-metil-1,3-oxazol-4-carboxílico (CAS-RN 2940-23-0)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	503,6 (M+H) ⁺
1,031	[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il]-metanona	ácido 1,2,3,4-tetrahidro-2-naftoico (CAS-RN 53440-12-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	442,7 (M+H) ⁺

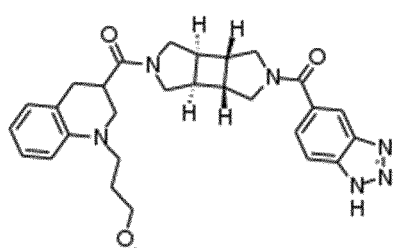
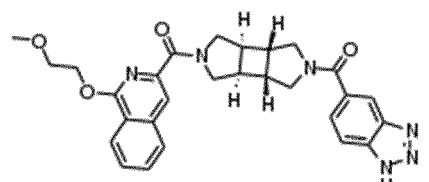
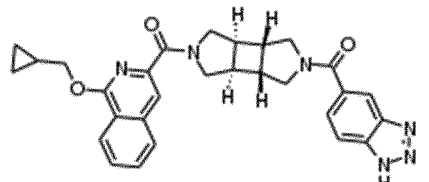
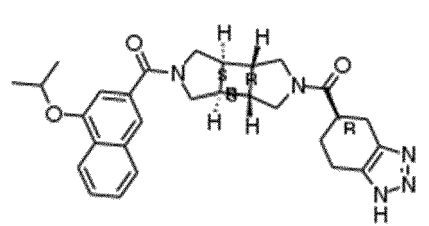
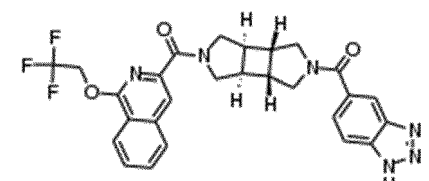
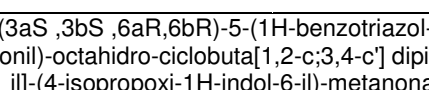
				
1,032	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona 	ácido 1-metil-5-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 1257122-42-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	525,7 (M+H) ⁺
1,033	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona 	ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 16732-75-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	461,6 (M+H) ⁺
1,034	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-metanona 	ácido 6-cloro-1-metil-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 680569-83-9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	475,6 (M+H) ⁺
1,035	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona 	ácido 6-metil-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 18474-59-4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	441,7 (M+H) ⁺
1,036	{2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-indol-1-il}-acetonitrilo	ácido 1-(cianometil)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 959089-89-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	466,6 (M+H) ⁺

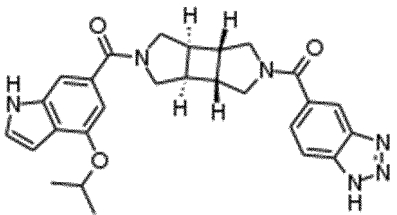
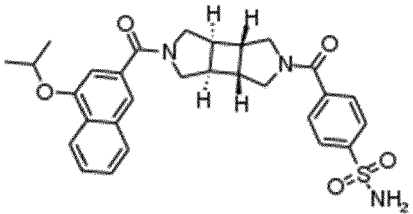
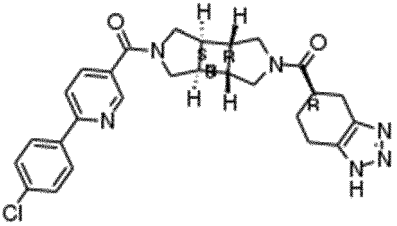
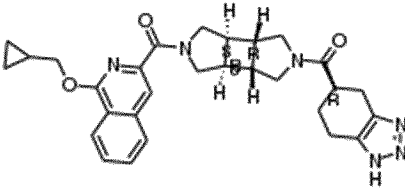
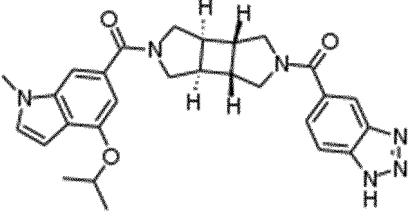
				
1,037	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-isobutil-1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 1-isobutil-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 1020986-39-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	483,7 (M+H) ⁺
1,038	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-quinolin-2-il-metanona</p> 	ácido quináldico (CAS-RN 93-10-7)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	439,5 (M+H) ⁺
1,039	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-isoquinolin-3-il-metanona</p> 	ácido isoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 6624-49-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	439,5 (M+H) ⁺
1,040	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-6-il)-metanona</p> 	ácido indol-6-carboxílico (CAS-RN 1670-82-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	427,7 (M+H) ⁺
1,041	<p>3-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-</p>	ácido 4-oxo-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-	ácido 1H-benzo[d]-	456,5 (M+H) ⁺

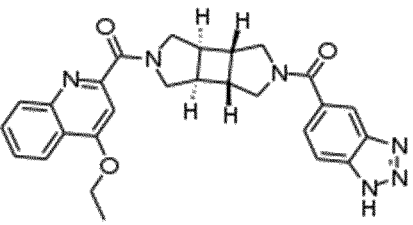
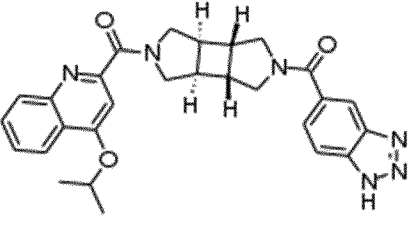
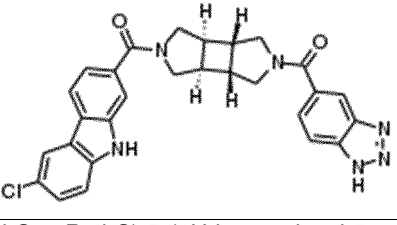
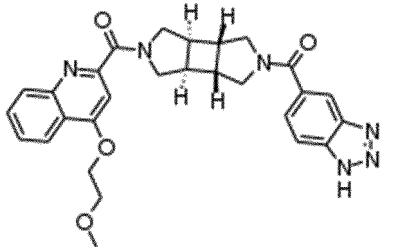
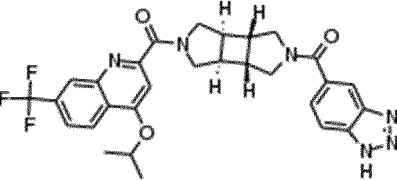
	<p>carbonil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona</p> 	<p>carboxílico (CAS-RN 6566-40-1)</p>	<p>[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	
1,042	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-croman-2-il-metanona</p> 	<p>ácido croman-2-carboxílico (CAS-RN 51939-71-0)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>444,7 (M+H)⁺</p>
1,043	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-5-il)-metanona</p> 	<p>ácido indol-5-carboxílico (CAS-RN 1670-81-1)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>427,6 (M+H)⁺</p>
1,044	<p>(4-metoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p> 	<p>ácido 4-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 5773-93-3)</p>	<p>ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)</p>	<p>472,7 (M+H)⁺</p>
1,045	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanona</p> 	<p>ácido 6-(4-clorofenil)-nicotínico (CAS-RN 31676-66-1)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>499,4 (M+H)⁺</p>

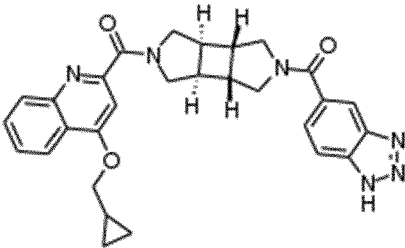
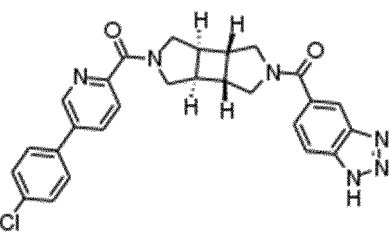
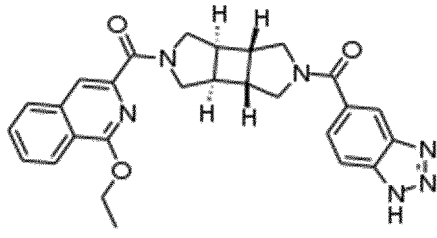
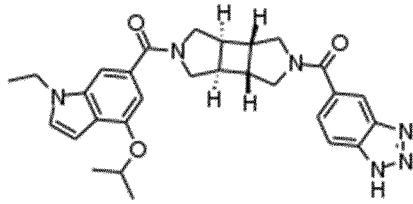
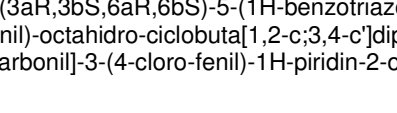
1,046	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metoxi-isoquinolin-3-il)-metanona</p> 	ácido 1-metoxiisoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1094553-95-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	469,6 (M+H) ⁺
1,047	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metilquinolin-2-il)-metanona</p> 	ácido 4-metilquinolin-2-carboxílico (CAS-RN 40609-76-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	453,5 (M+H) ⁺
1,048	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona</p> 	ácido 5-cloroindol-2-carboxílico (CAS-RN 10517-21-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	461,4 (M+H) ⁺
1,049	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-naftalen-2-il]-metanona</p> 	ácido 4-(2-metoxietoxi)-2-naftoico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	512,4 (M+H) ⁺
1,050	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-fenil-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 7-fenil-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 229006-56-8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	514,6 (M+H) ⁺
1,051	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 4-etoxi-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 229006-56-8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	482,6 (M+H) ⁺

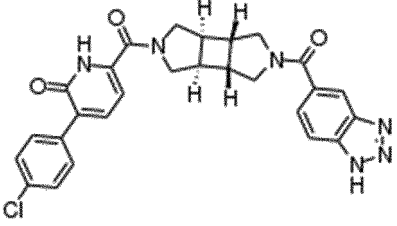
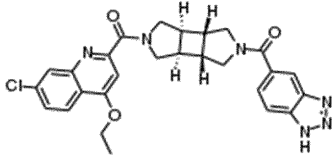
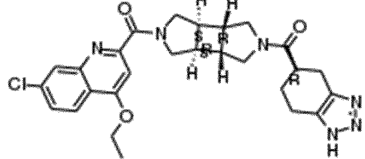
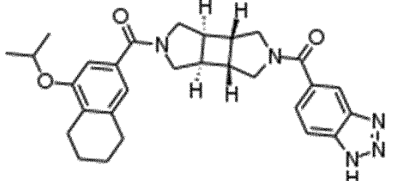
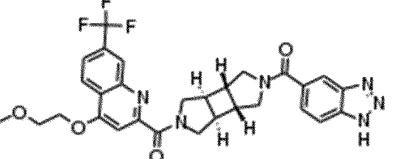
	octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-naftalen-2-il)-metanona 	2-carboxílico (CAS-RN 1368864-77-0)	[1,2,3]triazol-5-carboxílico	(M+H) ⁺
1,052	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-naftalen-2-il)-metanona 	ácido 4-isopropoxi-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 1368865-02-4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	496,5 (M+H) ⁺
1,053	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-benciloxi-1H-indol-6-il)-metanona 	ácido 4-benciloxi-1H-indol-6-carboxílico (CAS-RN 105265-24-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	533,4 (M+H) ⁺
1,054	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5,6,7,8-tetrahydro-naftalen-2-il)-metanona 	ácido 5,6,7,8-tetrahydro-2-naftoico (CAS-RN 1131-63-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	442,5 (M+H) ⁺
1,055	[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-il)-metanona 	ácido 4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahydro-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 23204-02-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	470,7 (M+H) ⁺
1,056	[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-(3-	ácido 1-(3-metoxipropil)-1,2,3,4-	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-	515,5 (M+H) ⁺

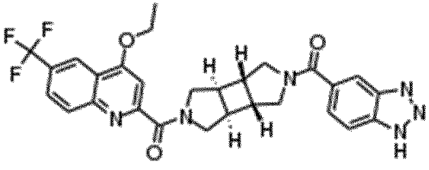
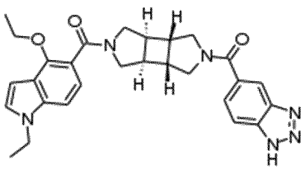
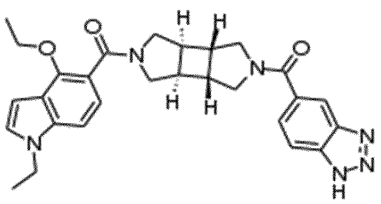
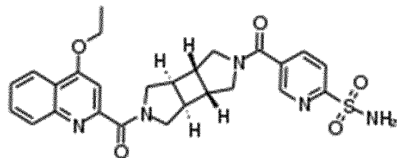
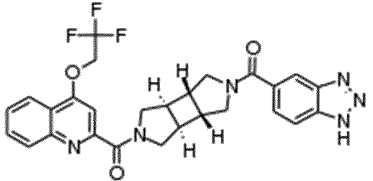
	metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il]-metanona 	tetrahidro-quinolin-3-carboxílico (intermedio 6)	carboxílico	
1,057	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona 	ácido 1-(2-metoxietoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1094758-42-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	513,5 (M+H) ⁺
1,058	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(ciclopropilmetoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona 	ácido 1-(ciclopropilmetoxi)iso-quinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1097166-34-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	509,5 (M+H) ⁺
1,059	(4-isopropoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 4-isopropoxi-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 1368865-02-4)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	500,7 (M+H) ⁺
1,060	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona 	ácido 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-isoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1096982-79-4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	537,6 (M+H) ⁺
1,061	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-isopropoxi-1H-indol-6-il]-metanona 	ácido 4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 3.3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	485,4 (M+H) ⁺

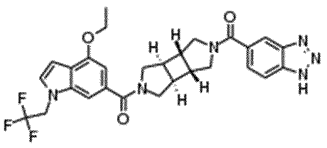
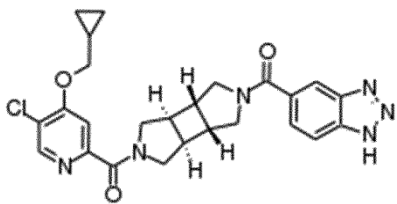
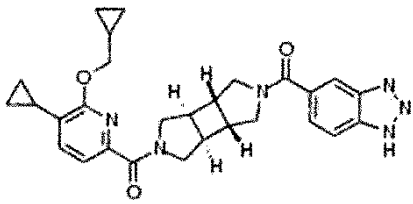
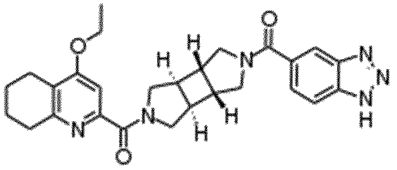
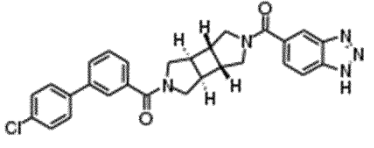
				
1,062	4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-isopropoxi-naftalen-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]bencenosulfonamida 	ácido 4-isopropoxi-naftalen-2-carboxílico (CAS-RN 1368865-02-4)	ácido 4-sulfamoil-benzoico	534,6 (M+H) ⁺
1,063	[6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 6-(4-clorofenil)-nicotínico (CAS-RN 31676-66-1)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	503,4 (M+H) ⁺
1,064	(1-ciclopropilmetoxi-isoquinolin-3-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 1-(ciclopropilmetoxi)iso-quinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1097166-34-1)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	513,7 (M+H) ⁺
1,065	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanona 	ácido 4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 10)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	499,7 (M+H) ⁺
1,066	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-	ácido 4-etoxiquinolin-	ácido 1H-benzo[d]-	483,6

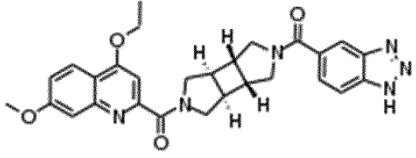
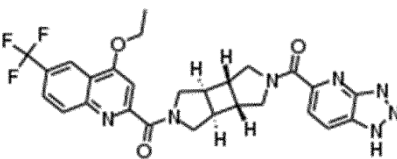
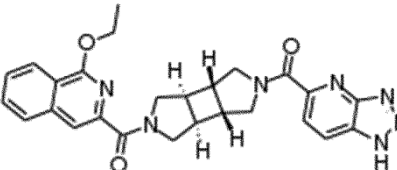
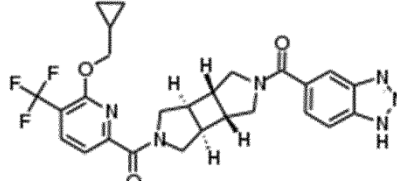
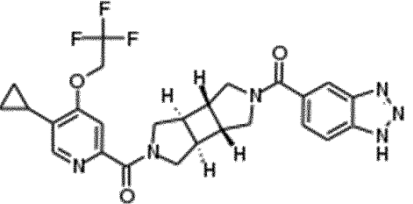
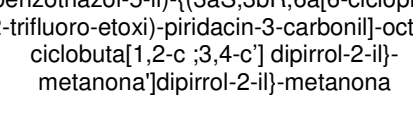
	octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona 	2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	[1,2,3]triazol-5-carboxílico	(M+H) ⁺
1,067	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-isopropoxi-quinolin-2-il)-metanona 	ácido 4-isopropoxi-quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1406553-19-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	497,4 (M+H) ⁺
1,068	[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(6-cloro-9H-carbazol-2-il)-metanona 	ácido 6-cloro-9H-carbazol-2-carboxílico (CAS-RN 58479-49-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	511,6 (M+H) ⁺
1,069	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-quinolin-2-il]-metanona 	ácido 4-(2-metoxi-etoxi)quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 52144-36-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	513,4 (M+H) ⁺
1,070	[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-isopropoxi-7-trifluorometil-quinolin-2-il)-metanona 	ácido 4-isopropoxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (intermedio 2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	565,4 (M+H) ⁺

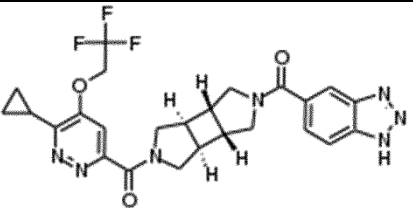
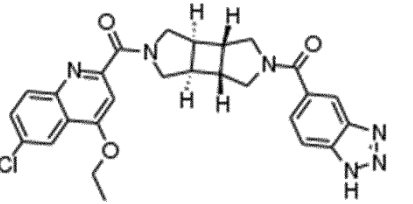
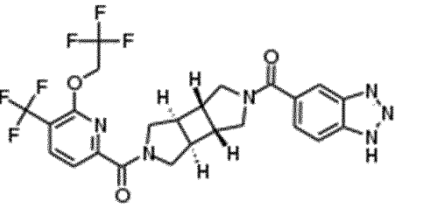
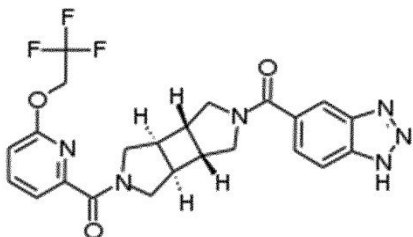
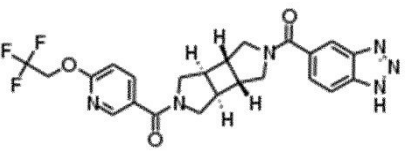
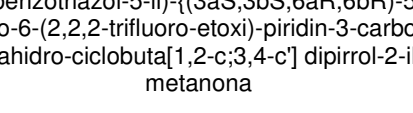
1,071	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-ciclopropilmetoxi-quinolin-2-il)-metanona</p> 	ácido 4-(ciclopropilmetoxi)-quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1275281-11-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	509,6 (M+H) ⁺
1,072	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanona</p> 	ácido 5-(4-clorofenil)-picolínico (CAS-RN 87789-85-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	499,4 (M+H) ⁺
1,073	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etoxi-isoquinolin-3-il)-metanona</p> 	ácido 1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1094758-39-0)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	483,4 (M+H) ⁺
1,074	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etil-4-isopropoxi-1H-indol-6-il)-metanona</p> 	ácido 1-etil-4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 2.6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	513,7 (M+H) ⁺
1,075	<p>6-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-3-(4-cloro-fenil)-1H-piridin-2-ona</p> 	ácido 5-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico (intermedio 3.2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	515,6 (M+H) ⁺

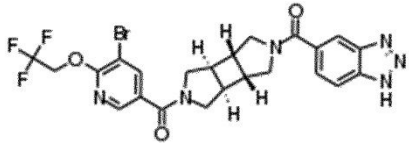
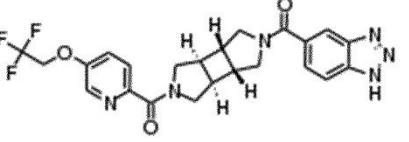
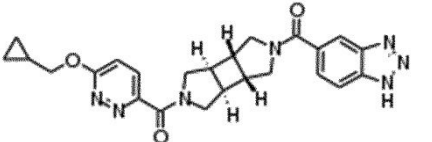
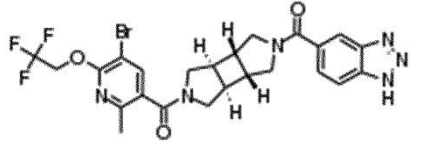
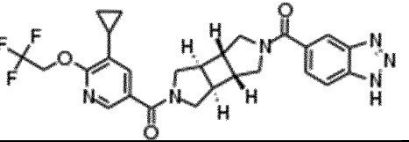
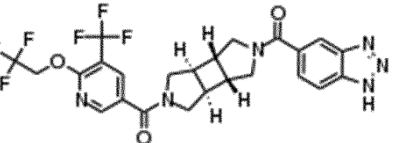
				
1,076	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il]-(7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona</p> 	ácido 7-cloro-4-etoxiquinolin-2-carboxílico (intermedio 2.5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	517,4 (M+H) ⁺
1,077	<p>(7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]metanona</p> 	ácido 7-cloro-4-etoxiquinolin-2-carboxílico (intermedio 2.5)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 11)	521,4 (M+H) ⁺
1,078	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona</p> 	ácido 5,6,7,8-tetrahidro-2-naftoico (intermedio 2.4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	500,7 (M+H) ⁺
1,079	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7-trifluorometil-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p> 	ácido 4-(2-metoxietoxi)-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico (intermedio 2.3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	581,7 (M+H) ⁺
1,080	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p>	ácido 4-etoxi-6-(trifluorometil)-quinolin-2-carboxílico (intermedio 2.2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	551,6 (M+H) ⁺

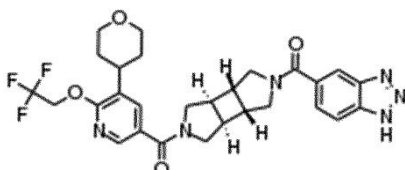
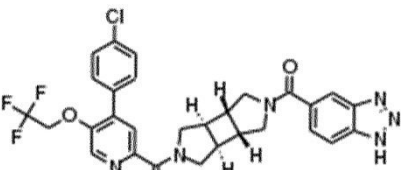
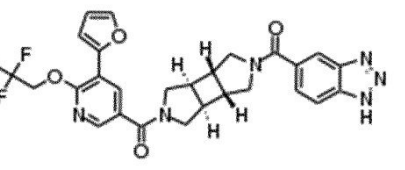
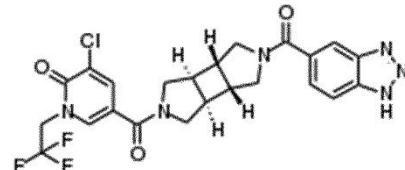
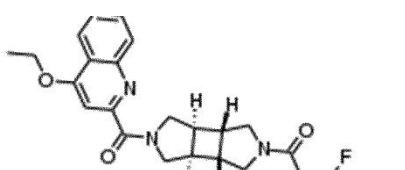
				
1,081	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-1-etil-1H-indol-5-il)-metanona</p> 	ácido 4-etoxi-1-etil-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 3.1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	499,5 (M+H) ⁺
1,082	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-indol-5-il]-metanona</p> 	ácido 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 2.1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	553,4 (M+H) ⁺
1,083	<p>amida del ácido 5-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-piridin-2-sulfónico</p> 	ácido 4-etoxiquinolin-2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	ácido 6-sulfamoil-nicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	522,4 (M+H) ⁺
1,084	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona</p> 	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1281584-65-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	537,4 (M+H) ⁺
1,085	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[4-etoxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-6-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona</p>	ácido 4-etoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-6-carboxílico (intermedio 2.9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	553,4 (M+H) ⁺

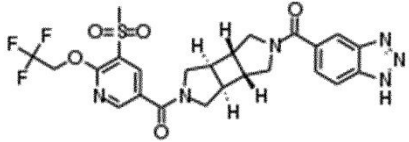
				
1,086	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 5-cloro-4-(ciclopropilmetoxi)picolínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	493,4 (M+H) ⁺
1,087	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 5-ciclopropil-6-(ciclopropilmetoxi)picolínico (CAS-RN 1415898-71-3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	499,4 (M+H) ⁺
1,088	(3,4-dimetil-fenil)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 4-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carboxílico (intermedio 8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	487,7 (M+H) ⁺
1,089	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4'-cloro-bifenil-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona 	ácido 4'-clorobifenil-3-carboxílico (CAS-RN 4655-10-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	498,6 (M+H) ⁺
1,090	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-7-metoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona	ácido 4-etoxi-7-metoxi-quinolin-2-carboxílico (intermedio 2.8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	513,4 (M+H) ⁺

				
1,091	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanona</p> 	ácido 4-etoxi-6-(trifluorometil)-quinolin-2-carboxílico (intermedio 2.2)	ácido 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (CAS-RN 1216149-55-1)	552,4 (M+H) ⁺
1,092	<p>[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il]-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanona</p> 	ácido 1-etoxiisoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1094758-39-0)	ácido 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (CAS-RN 1216149-55-1)	484,6 (M+H) ⁺
1,093	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p> 	ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-5-(trifluorometil)-picolínico (CAS-RN 1415899-19-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	527,4 (M+H) ⁺
1,094	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona</p> 	ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-picolínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	527,4 (M+H) ⁺
1,095	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6a[6-ciclopropil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il]-metanona</p> 	ácido 6-ciclopropil-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridacin-3-carboxílico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	528,4 (M+H) ⁺

				
1,096	<p>[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona</p> 	ácido 6-cloro-4-etoxiquinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1355234-15-9)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	517,4 (M+H) ⁺
1,097	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona</p> 	ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)-picolínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	555,4 (M+H) ⁺
1,098	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona</p> 	ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-picolínico (CAS-RN 1247503-48-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	487,7 (M+H) ⁺
1,099	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona</p> 	ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotínico (CAS-RN 175204-90-7)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	487,7 (M+H) ⁺
1,100	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il}-metanona</p> 	ácido 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotínico (CAS-RN 1211586-75-2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	565,5 (M+H) ⁺

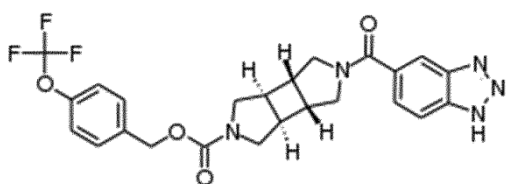
				
1,101	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']} dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 5-(2,2,2-trifluoroetoxi)-picolínico (CAS-RN 881409-53-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	487,4 (M+H) ⁺
1,102	[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-piridacin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']}dipirrol-2-il)-(3,4-dimetil-fenil)metanona 	ácido 6-(ciclopropilmetoxi)-piridacin-3-carboxílico (CAS-RN 1184404-57-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,7 (M+H) ⁺
1,103	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']}dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 5-bromo-2-metil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	577,7 (M-H) ⁻
1,104	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']}dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-nicotínico (CAS-RN 1427064-90-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	527,7 (M+H) ⁺
1,105	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-trifluorometil-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']}dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	555,6 (M+H) ⁺
1,106	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-(tetrahidro-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']} dipirrol-2-il)-metanona	ácido 5-(tetrahidro-2H-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico (CAS-RN 1427064-	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3] triazol-5-carboxílico	571,7 (M+H) ⁺

		92-3)		
1,107	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 4-(4-clorofenil)-5-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico (CAS-RN 1364677-00-8)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	597,2 (M+H) ⁺
1,108	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-furan-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 5-(furan-2-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)nicotínico	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	553,2 (M+H) ⁺
1,109	(1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-metanona 	ácido 5-cloro-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidro-piridin-3-carboxílico (intermedio 3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	521,1 (M+H) ⁺
1,110	{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c'] dipirrol-2-il)-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-il)-metanona 	ácido 4-etoxiquinolin-2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 10)	501,2 (M+H) ⁺
1,111	{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-metanosulfonyl-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-	ácido 5-(metilsulfonyl)-6-(2,2,2-trifluoro-	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-	565,2 (M+H) ⁺

	ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-fenil-metanona	etoxi)nicotínico (intermedio 5)	carboxílico	
				

Ejemplo 2

5 **Éster 4-trifluorometoxi-bencilico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico**

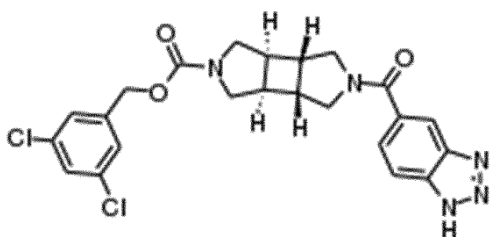


10 A una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (intermedio 1; 40 mg, 289 μ mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadieron N-metilmorfolina (146 mg, 1,45 mmol), ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (47,2 mg, 289 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (110 mg, 289 μ mol). En el ínterin, se preparó una segunda solución con (4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1736-74-9; 55,6 mg, 289 μ mol,) y 1,1'-carbonildiimidazol (49,3 mg, 304 μ mol) en DMF (2 ml). Se agitaron las dos mezclas de reacción a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se combinaron y se agitó durante otras 16 h, a

15 continuación se dividió entre solución de cloruro de amonio ac. sat. y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (38 mg, 26%). Sólido blanco, EM: 502,3 (M+H)⁺.

20 **Ejemplo 2.001**

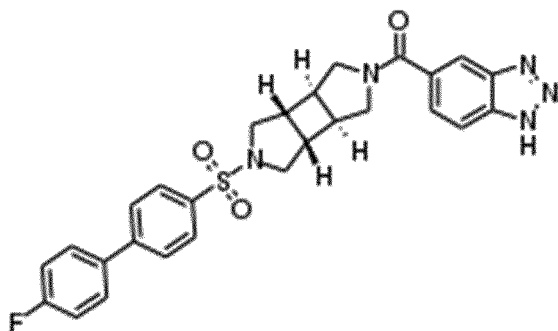
Éster 3,5-dicloro-bencilico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico



25 El compuesto del título se produjo en analogía al ejemplo 2, reemplazando (4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol por (3,5-diclorofenil)metanol (CAS-RN 60211-57-6). Sólido blanco, EM: 486,5 (M+H)⁺.

30 **Ejemplo 3**

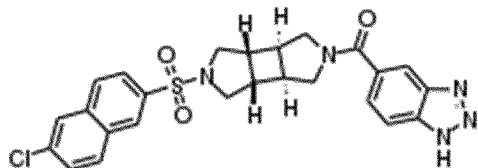
(1H-Benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona



5 Se combinó el éster terc-butílico del ácido (3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico (intermedio 12; 26 mg, 55,0 μmol) con solución de ácido clorhídrico (5–6 M en 2-propanol; 1 ml) y se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Después de la evaporación de la materia volátil, se llevó el residuo a N,N-dimetilformamida (1 ml), a continuación se añadieron N-metilmorfolina (27,8 mg, 275 μmol), ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (9,9 mg, 61 μmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (23 mg, 61 μmol). Después de 16 h, se dividió la mezcla de reacción entre agua solución de cloruro de amonio ac. sat. y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoniaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (26 mg, 82%). Goma amarilla clara, EM: 516,6 (M–H)[–].

Ejemplo 3.001

15 **(1H-Benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-cloro-naftalen-2-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona**

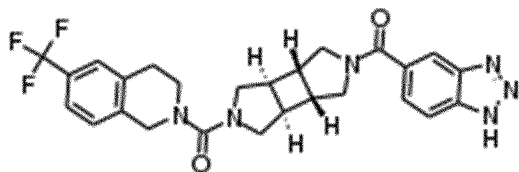


20 Se añadió una solución de cloruro de 6-cloro-naftalen-2-sulfonilo (CAS-RN 102153-63-9, 33,6 mg, 129 μmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente a una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (intermedio 1; 11,9 mg, 86 μmol) en diclorometano (2 ml) y piridina (33,9 mg, 34,7 μl , 428 μmol , eq: 5), a continuación después de 4 h se evaporó la mezcla de reacción. Se llevó el residuo a N,N-dimetilformamida, a continuación se añadieron ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (14,0 mg, 86 μmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (35,8 mg, 94 μmol) y 4-metilmorfolina (43,3 mg, 428 μmol), a continuación después de 16 h se dividió la mezcla de reacción entre solución de cloruro de amonio ac. sat. y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoniaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (4 mg, 9%). Goma incolora, EM: 508,6 (M+H)⁺.

30

Ejemplo 4

35 **[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il]-metanona**



40 A una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (intermedio 1; 30 mg, 217 μmol) y N-metilmorfolina (108 mg, 1,07 mmol) y N,N-dimetilformamida (3 ml) se le añadió una solución de cloruro de 6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carbonilo (intermedio 7; 57 mg, 214 μmol) en N,N-dimetilformamida DMF (1 ml) gota a gota a temperatura ambiente, a continuación después de 1 h se añadieron ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (34,9 mg, 214 μmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (81,4 mg, 214 μmol). Después de otras 16 h, se dividió la mezcla de reacción entre solución de cloruro de amonio ac. sat. y

acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano/metanol/solución de amoníaco ac. al 25% 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (24 mg, 22%). Sólido blanco, EM: 511,4 (M+H)⁺.

5 Intermedios

Intermedio 1

(3aS,3bS,6aR,6bR)-Decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol

10

Etapa 1: (3aS,3bS,6aR,6bR)-2,5-Dibencil-tetrahydro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-1,3,4,6-tetraona

15 Se purgó una solución de 1-bencil-1H-pirrol-2,5-diona (1,12 g, 5,98 mmol) en acetonitrilo (60 ml) con nitrógeno durante 10 min, a continuación se irradió a 300 nm durante 6 h para producir una suspensión blanca. Se separaron por destilación aproximadamente 30 ml de acetonitrilo, a continuación se recogió el producto por filtración (447 mg, 40%). Sólido blanquecino, EM: 375,5 (M+H)⁺, RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-d₆): 7,35-7,25 (m, 10 H), 4,63 (s, 4 H), 3,45 (s, 4 H).

20

Etapa 2: (3aS,3bS,6aR,6bR)-2,5-Dibencil-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol

25 A una suspensión de hidruro de litio y aluminio (3,05 g, 80,3 mmol) en éter dietílico (120 ml) se le añadió en porciones (3aS,3bS,6aR,6bR)-2,5-dibencil-tetrahydro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-1,3,4,6-tetraona (7,52 g, 20,1 mmol) durante 10 min a temperatura ambiente. Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 4 h, a continuación se enfrió hasta 0 °C y se desactivó por adición lenta de agua (40 ml) y solución de hidróxido de sodio ac. 2 M. Se añadieron agua (500 ml) y acetato de etilo (500 ml), a continuación después de filtración a través de tierra de diatomeas, se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo en metanol (40 ml) para producir el compuesto del título (4,60 g, 72%). Sólido blanco, EM: 319,6 (M+H)⁺, RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 7,4-7,2 (m, 10 H), 3,65 (s, 4 H), 2,82 (d, J = 9,3, 4 H), 2,39 (d, J = 4,4, 4 H), 2,05 (dd, J = 9,3, 4,4, 4 H).

30

Etapa 3: (3aS,3bS,6aR,6bR)-Decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol

35 Se agitó una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-2,5-dibencil-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (4,6 g, 14,4 mmol, eq: 1,00) durante 4 h a 50 °C en una atmósfera de hidrógeno (0,3 MPa (3 bar)) en presencia de paladio (10% en carbón activado, 2,08 g), a continuación se retiró el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. Se evaporó el filtrado para producir el compuesto del título (1,72 g, 86%). Sólido blanco, EM: 139,2 (M+H)⁺, RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃): 2,99 (d, J = 11,4, 4 H), 2,68 (dd, J = 11,4, 4,4, 4 H), 2,25-2,15 (m, 6 H).

Intermedio 2

40 **Ácido 4-isopropoxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico**

Etapa 1: 4-isopropoxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo

45 A una suspensión en agitación de 4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo (300 mg, 1,08 mmol) en acetonitrilo (3 ml) se le añadieron carbonato de potasio (449 mg, 3,25 mmol) y 2-yodopropano (570 mg, 3,25 mmol). Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 80 °C, a continuación se dividió entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (334 mg, 98%) como un sólido blanco.

50

Etapa 2: ácido 4-isopropoxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico

55 Se calentó una mezcla de 4-isopropoxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo (330 mg, 1,05 mmol), hidróxido de potasio (209 mg, 3,16 mmol), etanol (3,5 ml), y agua (3,5 ml) a 80 °C durante 45 min, a continuación se separó por destilación la mayor parte del etanol. Se acidificó la solución acuosa restante hasta pH 1 con sales de ácido clorhídrico 1 M. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para producir el compuesto del título (304 mg, 96%). Sólido blanco EM: 299,9 (M+H)⁺.

60

Los siguientes intermedios se produjeron en analogía al intermedio 2, reemplazando 4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo y 2-yodopropano por el material de partida y agente alquilante apropiados, respectivamente.

Nº	Nombre sistemático	Material de partida	Agente alquilante	EM, m/e
2,1	ácido 1-etil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)-1H-indol-6-carboxílico	1-etil-4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (CAS-RN 934617-51-3)	trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo	288,4

2,2	ácido 4-etoxi-6-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	4-hidroxi-6-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 142284-64-7)	yodoetano	286,5
2,3	ácido 4-(2-metoxietoxi)-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxílico	4-hidroxi-7-(trifluorometil)quinolin-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 1072944-69-4)	1-bromo-2-metoxietano	316,5 (M+H) ⁺
2,4	ácido 4-isopropoxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxílico	4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahidronaftalen-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 184107-09-3)	2-yodopropano	233,3 (M-H) ⁻
2,5	ácido 7-cloro-4-etoxiquinolin-2-carboxílico	7-cloro-4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo	yodoetano	252,5 (M+H) ⁺
2,6	ácido 1-etil-4-propan-2-iloindol-6-carboxílico	1-etil-4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (CAS-RN 934617-51-3)	2-yodopropano	248,6 (M+H) ⁺
2,8	ácido 4-etoxi-7-metoxiquinolin-2-carboxílico	4-hidroxi-7-metoxiquinolin-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 259214-73-8)	yodoetano	248,2 (M+H) ⁺
2,9	ácido 4-etoxi-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1H-indol-6-carboxílico	4-etoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (CAS-RN 372099-86-0)	trifluoro-metanosulfonato de 2,2,2-trifluoro-etilo	288,5 (M+H) ⁺

Intermedio 3**Ácido 5-cloro-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxílico**

5

Se añadió monohidrato de hidróxido de litio (102 mg, 2,4 mmol) a una solución de 5-cloro-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo (328 mg, 1,22 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) y agua (1 ml), a continuación después de 16 h se evaporó parcialmente la mezcla de reacción para retirar la mayor parte del tetrahidrofurano. Se acidificó la solución acuosa restante hasta pH 1 con sales de ácido clorhídrico ac. 1 M. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (289 mg, 93%). Sólido blanco, EM: 254,2 (M-H)⁻.

10

Los siguientes intermedios se prepararon en analogía al intermedio 3, reemplazando 5-cloro-6-oxo-1-(2,2,2-trifluoroetil)-1,6-dihidropiridin-3-carboxilato de metilo por el material de partida apropiado.

Nº	Nombre sistemático	Material de partida	EM, m/e
3,1	ácido 4-etoxi-1-etil-1H-indol-6-carboxílico	4-etoxi-1-etil-1H-indol-6-carboxilato de metilo (CAS-RN 372099-98-4)	234,5 (M+H) ⁺
3,2	ácido 5-(4-clorofenil)-6-oxo-1,6-dihidropiridin-2-carboxílico	5-(4-clorofenil)-6-hidroxipicolinato de metilo	248,1 (M-H) ⁻
3,3	ácido 4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxílico	4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (intermedio 9, etapa 1)	218,3 (M-H) ⁻

15

Intermedio 4**Ácido 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolínico**

20

Se combinó 5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)picolinonitrilo (250 mg, 1,03 mmol) con solución de ácido clorhídrico ac. al 25% (5 ml) y se calentó a 110 °C durante 3 h. Después de enfriar, se evaporó la mezcla de reacción hasta sequedad. Se suspendió el residuo en agua (5 ml) basificada con solución de hidróxido de sodio ac. 6 M, a continuación se acidificó la solución resultante hasta pH 1. Se recogió el precipitado por filtración y se secó para producir el compuesto del título (159 mg, 59%). Sólido blanco, EM: 262,2 (M+H)⁺.

25

Intermedio 5**Ácido 5-(metilsulfonil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico**

30

Etapa 1: 5-(metilsulfonil)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo

Se agitó una mezcla de L-prolina (88 mg, 0,76 mmol, eq: 0,8) e hidróxido de sodio (31 mg, 0,76 mmol) y dimetilsulfóxido (5 ml) a temperatura ambiente durante 30 min, a continuación se añadieron 5-bromo-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo (300 mg, 955 μ mol), metanosulfonato de sodio (804 mg, 7,64 mmol) y yoduro de cobre(I) (146 mg, 764 μ mol), y se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h, a continuación se dividió entre solución de ácido clorhídrico ac. 1 M y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) para producir el compuesto del título (80 mg, 27%). Sólido blanco, EM:314 (M+H)⁺.

10 Etapa 2: Ácido 5-(metilsulfonyl)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotínico

El compuesto del título se produjo en analogía al intermedio 2, etapa 2 a partir de 5-(metilsulfonyl)-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)nicotinato de metilo. Sólido blanco, EM: 298,1 (M-H)⁻.

15 Intermedio 6

Ácido 1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxílico

Se calentó una mezcla de 1,2,3,4-tetrahydroquinolin-3-carboxilato de metilo (CAS-RN 177202-62-9; 300 mg, 1,57 mmol) 1-bromo-3-metoxipropano (735 mg, 4,71 mmol) e hidrogenocarbonato de sodio (659 mg, 7,84 mmol) en etanol (3 ml) a reflujo. Después de 18 h, se evaporó la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) para producir una mezcla de éster metílico del ácido 1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxílico y éster etílico del ácido 1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahydro-quinolin-3-carboxílico (251 mg). Se combinó este material con etanol (2,5 ml), agua (2,5 ml) e hidróxido de potasio (264 mg, 4,71 mmol) y se calentó a 80 °C durante 45 min, a continuación se evaporó parcialmente la mezcla de reacción para retirar la mayor parte del etanol. Se dividió la solución acuosa restante entre acetato de etilo y solución de ácido clorhídrico ac. 1 M. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (190 mg, 49%). Aceite amarillo claro, EM: 248,5 (M-H)⁻.

30 Intermedio 7

Cloruro de 6-(trifluorometil)-3,4-dihidroisoquinolin-2(1H)-carbonilo

A una suspensión blanca de clorhidrato de 6-(trifluorometil)-1,2,3,4-tetrahydroisoquinolina (CAS-RN 215798-14-4; 500 mg, 2,04 mmol) y piridina (339 mg, 4,29 mmol) en diclorometano (5 ml) se le añadió gota a gota una solución de trifosgeno (273 mg, 918 μ mol.) en diclorometano (5 ml) a 0 °C. Después de 30 min, se retiró el baño de hielo, a continuación después de 16 h se dividió la mezcla de reacción entre solución de ácido clorhídrico ac. 1 M y diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (546 mg, cuant.) como un aceite amarillo.

40 Intermedio 8

Ácido 4-etoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

45 Etapa 1: 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de metilo

Se agitó una solución de 4-hidroxiquinolin-2-carboxilato de metilo (CAS-RN 5965-59-3; 1,0 g, 4,92 mmol) en sales de ácido clorhídrico ac. al 37% (36 ml) a temperatura ambiente en atmósfera de hidrógeno (0,4 MPa (4 bar)) en presencia de óxido de platino(IV) (124 mg). Después de 72 h, se retiró el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas, y se evaporó el filtrado para producir el compuesto del título (1,06 g, 69%). Sólido blanco, EM: 208,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: 4-etoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de metilo

El compuesto del título se produjo en analogía al intermedio 2, etapa 1 a partir de 4-hidroxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de metilo. Sólido blanco, EM: 236,3 (M+H)⁺.

Etapa 3: Ácido 4-etoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxílico

Se calentó una mezcla de 4-etoxi-5,6,7,8-tetrahydroquinolin-2-carboxilato de metilo (156 mg, 663 μ mol, eq: 1,00) en etanol (2 ml) y agua (2 ml) a reflujo durante 2 h, a continuación se separó por destilación la mayor parte del etanol y se acidificó la solución acuosa restante hasta pH 1, a continuación se evaporó hasta sequedad. Se suspendió el residuo en diclorometano, a continuación se retiró el material insoluble por filtración. Se evaporó el filtrado para producir el compuesto del título (172 mg, cuant.). Sólido blanco, EM: 222,3 (M+H)⁺.

65 Intermedio 9

Ácido 4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-carboxílicoEtapa 1: 4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo

5 Se añadieron carbonato de potasio (651 mg, 4,71 mmol) y 2-yodopropano (275 mg, 1,57 mmol) a una solución de 4-hidroxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (CAS-RN 77140-48-8; 300 mg, 1,57 mmol) en N,N-dimetilformamida (9 ml) a 0 °C. Se agitó la mezcla de reacción durante 16 h a 0 °C, a continuación se dividió entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón claro. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) produjo el compuesto del título (280 mg, 77%). Sólido blanco, EM: 232,2 (M–H)[–].

Etapa 2: 4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo

15 Se añadieron carbonato de potasio (296 mg, 2,14 mmol) y yodometano (183 mg, 1,29 mmol) a una solución de 4-isopropoxi-1H-indol-6-carboxilato de metilo (100 mg, 429 μmol) en acetona (2,5 ml). Se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 16 h, a continuación se dividió entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar un aceite marrón claro. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) produjo el compuesto del título (102 mg, 96%). Aceite incoloro, EM: 248,2 (M–H)[–].

Etapa 3: Ácido 4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-carboxílico

20 El compuesto del título se produjo en analogía al intermedio 2, etapa 2 a partir de 4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-carboxilato de metilo. Sólido blanquecino, EM: 232,2 (M–H)[–].

Intermedio 10**Ácido 4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico**Etapa 1: 5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

30 A una suspensión marrón clara de 4-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (1,50 g, 7,32 mmol) en agua (15 ml) y ácido acético (5 ml) se le añadió una solución de nitrito de sodio (555 mg, 8,05 mmol) en agua (1,5 ml) gota a gota a 0 °C. Después de 1 h a 0 °C, se calentó la mezcla de reacción hasta 85 °C durante 1 h. Después de enfriar, se dividió la mezcla de reacción entre agua y acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (1,53 g, 97%). Sólido marrón, EM: 214,1 (M–H)[–].

Etapa 2: 4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxilato de metilo

40 Se agitó una solución de 5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (415 mg, 1,92 mmol), complejo de diclorometano-dicloruro de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-paladio(II) (63,4 mg, 76,8 μmol), y trietilamina (253 mg, 2,50 mmol) en metanol (5 ml) durante 18 h en una atmósfera de hidrógeno (7 MPa (70 bar)) a 110 °C. Después de enfriar, se evaporó la mezcla de reacción y se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol 95:5) para producir el compuesto del título (127 mg, 31%). Sólido rojo, EM: 194,2 (M–H)[–].

Etapa 3: Ácido 4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico

45 El compuesto del título se produjo en analogía al intermedio 3 a partir de 4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxilato de metilo. Sólido marrón, EM: 180,2 (M–H)[–].

Intermedio 11**Ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico**

55 Se separó el ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico racémico (CAS-RN 33062-47-4; 1,10 g, 6,58 mmol) por HPLC preparativa usando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como fase móvil. Esto produjo el (+)-(R)-enantiómero de elución más rápida (452 mg, 41%), seguido del (–)-(S)-enantiómero de elución más lenta (381 mg, 35%). Sólido blanco, EM: 166,2 (M–H)[–].

Intermedio 12**Éster terc-butílico del ácido (3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico**

65 Se añadió una solución de cloruro de 4'-fluorobifenil-4-sulfonilo (CAS-RN 116748-66-4; 42,9 mg, 158 μmol) en diclorometano (1 ml) a temperatura ambiente a una solución de clorhidrato del éster terc-butílico del ácido

(3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico (intermedio 13; 29 mg, 106 μmol) y piridina (25,0 mg, 317 μmol) en diclorometano (1 ml). Después de 2 h, se concentró la mezcla de reacción a vacío, y se purificó el residuo por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) para producir el compuesto del título (30 mg, 60%). Sólido blanco, EM: 394,6 (M+Me₃COCO+Na)⁺.

Intermedio 13

Clorhidrato del éster terc-butílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico

Etapa 1: Ester di-terc-butílico del ácido (3aS,3bS,6aR,6bR)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2,5-dicarboxílico

A una solución de (3aS,3bS,6aR,6bR)-decahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol (intermedio 1; 100 mg, 724 μmol) en cloroformo (3 ml) se le añadió gota a gota una solución de dicarbonato de di-terc-butilo (474 mg, 2,17 mmol) en cloroformo (3 ml). Después de 2 h se evaporó la mezcla de reacción y se cromatografió el residuo (gel de sílice; gradiente de heptano–acetato de etilo) para producir el compuesto del título (222 mg, 91%). Sólido blanco, EM: 338,6 (M+H)⁺.

Etapa 2: Clorhidrato del éster terc-butílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico

Se añadió solución de cloruro de hidrógeno (5–6 M en 2-propanol, 90 μl , 0,45 mmol) a 0 °C a una solución de éster di-terc-butílico del ácido (3aS,3bS,6aR,6bR)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2,5-dicarboxílico (76 mg, 225 μmol) en acetato de etilo (2 ml). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 3 días, a continuación se recogió el precipitado por filtración y se secó para proporcionar el compuesto del título (33 mg, 48%). Sólido blanco, EM: 239,6 (M+H)⁺.

Ejemplo A

Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de comprimidos de la siguiente composición:

Por comprimido

Ingrediente activo	200 mg
Celulosa microcristalina	155 mg
Almidón de maíz	25 mg
Talco	25 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	<u>20 mg</u>
	425 mg

Ejemplo B

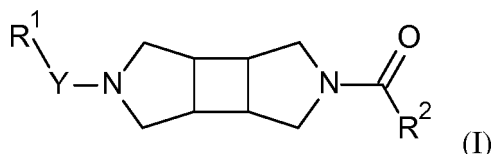
Se puede usar un compuesto de fórmula (I) de manera conocida *per se* como ingrediente activo para la producción de cápsulas de la siguiente composición:

Por cápsula

Ingrediente activo	100,0 mg
Almidón de maíz	20,0 mg
Lactosa	95,0 mg
Talco	4,5 mg
Estearato de magnesio	<u>0,5 mg</u>
	220,0 mg

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



5

en la que

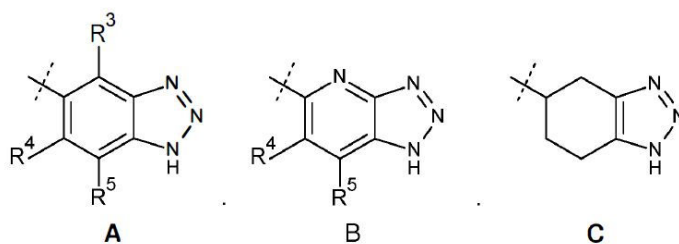
10 R^1 es quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenil-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido, fenoxi-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-alcoxi-C₁-C₇ sustituido, fenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridacnino sustituido, piridacnino-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridacnino-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridacninalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilo-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridinilo-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridininalquinilo sustituido, piridinonilo sustituido, piridinonilo-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridinonilo-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridinoninalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo-C₁-C₇ sustituido, tiofenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, tetralinilo sustituido o tetralinonilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenil-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-cicloalquilo-C₃-C₈ sustituido, fenoxi-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-alcoxi-C₁-C₇ sustituido, fenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridacnino sustituido, piridacnino-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridacnino-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridininalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilo-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridinilo-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridininalquinilo sustituido, piridinonilo sustituido, piridinonilo-alquilo-C₁-C₇ sustituido, piridinonilo-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridinoninalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo-C₁-C₇ sustituido, tiofenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, tiofeninalquinilo sustituido, tetralinilo sustituido y tetralinonilo sustituido están sustituidos con R^6 , R^7 y R^8

25

Y es -C(O)- o -S(O)₂;

30 R^2 es piridinilo sustituido, fenilo sustituido o está seleccionado de los sistemas de anillos A, B y C, en la que piridinilo sustituido y fenilo sustituido están sustituidos con un aminosulfonilo sustituido, en la que aminosulfonilo sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes independientemente seleccionados de H, alquilo-C₁-C₇, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₇, hidroxil-alquilo-C₁-C₇ y alcoxi-C₁-C₇-alquilo-C₁-C₇;

30



35 R^3 , R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, alquilo-C₁-C₇, halógeno, halo-alquilo-C₁-C₇ y alcoxi-C₁-C₇;

40 R^6 , R^7 y R^8 se seleccionan independientemente de H, halógeno, ciano, ciano-alquilo-C₁-C₇, alquilo-C₁-C₇, hidroxil-alquilo-C₁-C₇, haloalquilo, hidroxihalo-alquilo-C₁-C₇, cicloalquilo-C₃-C₈, cicloalquil-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₇, cicloalquil-C₃-C₈-alcoxi-C₁-C₇, cicloalcoxi-C₃-C₈, cicloalcoxi-C₃-C₈-alquilo-C₁-C₇, cicloalquil-C₃-C₈-alcoxi-C₁-C₇-alquilo-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇-alquilo-C₁-C₇, halo-alcoxi-C₁-C₇, alquilo-C₁-C₇-haloalcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇-alquilo-C₁-C₇, alquilsulfonilo-C₁-C₇, furanilo, tetrahidropiranilo, fenilo, fenilo sustituido, fenil-alcoxi-C₁-C₇, fenil-alcoxi-C₁-C₇ sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo y pirrolidinilo sustituido, en la que fenilo sustituido, fenilalcoxi sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido y pirrolidinilo sustituido están sustituidos con

45

o sales farmacéuticamente aceptables.

50 2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en la que R^1 es quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo-C₁-C₇ sustituido, fenoxi-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-alcoxi-C₁-C₇ sustituido, fenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridacnino sustituido, piridinilo sustituido, piridinonilo sustituido, tetralinilo sustituido o tetralinonilo sustituido, en la que quinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroquinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 1,2,3,4-tetrahydroisoquinolinilo sustituido, 9H-carbazolilo sustituido, cromanilo sustituido, indolilo sustituido, naftilo sustituido, oxazolilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo-C₁-

C₇ sustituido, fenoxi-alquilo-C₁-C₇ sustituido, fenil-alcoxi-C₁-C₇ sustituido, fenil-alqueno-C₂-C₇ sustituido, piridacnilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinonilo sustituido, tetralinilo sustituido y tetralinonilo sustituido están sustituidos con R⁶, R⁷ y R⁸.

- 5 3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² está seleccionado de los sistemas de anillos A y C.
4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R² es el sistema de anillos A.
- 10 5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que Y es -C(O)-.
6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que R³, R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H y halógeno.
- 15 7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁶ es H, halógeno, ciano, cianoalquilo-C₁-C₇, alquilo-C₁-C₇, halo-alquilo-C₁-C₇, cicloalquil-C₃-C₈-alcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇-alquilo-C₁-C₇, halo-alcoxi-C₁-C₇, alcoxi-C₁-C₇-alcoxi-C₁-C₇, fenilo, fenil-alcoxi-C₁-C₇ o fenilo sustituido con de uno a tres halógenos.
- 20 8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R⁷ es H, halógeno, alquilo-C₁-C₇, cicloalquilo-C₃-C₈, alcoxi-C₁-C₇, halo-alcoxi-C₁-C₇, alquilsulfonilo-C₁-C₇, furanilo o tetrahidropirano.
9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que R⁸ es H o alquilo-C₁-C₇.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-naftalen-2-il)-metanona;
- 30 1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-propan-1-ona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-fluoro-bifenil-4-il)-metanona;
- 35 (E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-propanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-bromo-naftalen-2-il)-metanona;
- 40 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 45 (E)-1-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)-propanona;
- 6-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-naftalen-2-carbonitrilo;
- 50 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxifenoxi)-etanona;
- 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)-etanona;
- 55 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 60 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-naftalen-2-il-metanona;
- 65 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metil-naftalen-2-il)-metanona;

- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-metil-naftalen-2-il)-metanona;
- 5 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-fenil-naftalen-2-il)-metanona;
- (6-bromo-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 10 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4'-cloro-bifenil-4-il)-metanona;
- (4'-cloro-bifenil-4-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 15 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 20 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(3-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 25 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-2-il)-metanona;
- 30 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-ciclopropilmetoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 35 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 40 2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-1H-indol-5-carbonitrilo;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(3-metoxi-fenil)-metanona;
- 45 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(2-(4-cloro-fenil)-5-metil-oxazol-4-il)-metanona;
- 50 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-il)-metanona;
- 55 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- 60 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-1-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-metil-1H-indol-2-il)-metanona;
- 65 {2-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-indol-1-il}-

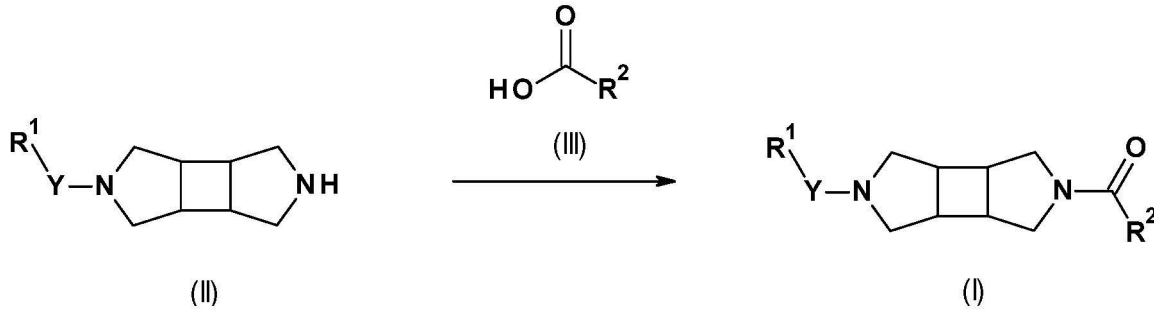
- acetonitrilo;
- 5 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-isobutil-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-quinolin-2-il-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-isoquinolin-3-il-metanona;
- 10 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-6-il)-metanona;
- 3-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-3,4-dihidro-2H-naftalen-1-ona;
- 15 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-croman-2-il-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1H-indol-5-il)-metanona;
- 20 (4-metoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-metanona;
- 25 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-metoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-metil-quinolin-2-il)-metanona;
- 30 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5-cloro-1H-indol-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-naftalen-2-il]-metanona;
- 35 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-fenil-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 40 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-naftalen-2-il)-metanona;
- 45 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-benciloxi-1H-indol-6-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- 50 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4,4-dimetil-1,2,3,4-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(3-metoxi-propil)-1,2,3,4-tetrahidro-quinolin-3-il]-metanona;
- 55 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2-metoxi-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona;
- 60 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-ciclopropilmetoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- [(4-isopropoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 65

- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinolin-3-il]-metanona;
- 5 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-1H-indol-6-il)-metanona;
- 4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-isopropoxi-naftalen-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 10 [6-(4-cloro-fenil)-piridin-3-il]-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- (1-ciclopropilmetoxi-isoquinolin-3-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 15 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- 20 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(6-cloro-9H-carbazol-2-il)-metanona;
- 25 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-quinolin-2-il]-metanona;
- 30 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-7-trifluorometil-quinolin-2-il)-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-ciclopropilmetoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- 35 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[5-(4-cloro-fenil)-piridin-2-il]-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etoxi-isoquinolin-3-il)-metanona;
- 40 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(1-etil-4-isopropoxi-1H-indol-6-il)-metanona;
- 45 6-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-3-(4-cloro-fenil)-1H-piridin-2-ona;
- 1-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona;
- 50 [(7-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]metanona;
- 55 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-isopropoxi-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2-metoxi-etoxi)-7-trifluorometil-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 60 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-(4-etoxi-1-etil-1H-indol-5-il)-metanona;
- 65

- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[1-etil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-1H-indol-5-il]-metanona;
- 5 amida del ácido 5-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-piridin-2-sulfónico;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-quinolin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 10 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[4-etoxi-1-(2,2,2-trifluoro-etil)-1H-indol-6-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-cloro-4-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 15 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(5-ciclopropil-6-ciclopropilmetoxi-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- (3,4-dimetil-fenil)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-5,6,7,8-tetrahidro-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 20 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4'-cloro-bifenil-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 25 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-7-metoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-etoxi-6-trifluorometil-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-{(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanona};
- 30 [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1-etoxi-isoquinolin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-{(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)-metanona};
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 35 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-ciclopropil-4-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 40 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-ciclopropil-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridacin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona];dipirrol-2-il}-metanona;
- [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-{(6-cloro-4-etoxi-quinolin-2-il)-metanona};
- 45 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 50 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 55 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 60 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-ciclopropilmetoxi-piridacin-3-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-{(3,4-dimetil-fenil)-metanona};
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-2-metil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 65

- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 5 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-5-trifluorometil-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-(tetrahydro-piran-4-il)-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 10 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-[4-(4-cloro-fenil)-5-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-2-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-furan-2-il-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 15 (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-cloro-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 20 [(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4-etoxi-quinolin-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-il)-metanona;
- {(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-metanosulfonil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-fenil-metanona;
- 25 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;
- éster 3,5-dicloro-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;
- 30 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(4'-fluoro-bifenil-4-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(6-cloro-naftalen-2-sulfonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 35 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(6-trifluorometil-3,4-dihidro-1H-isoquinolin-2-il)-metanona;
- 40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado de
- (E)-1-[(3aS,3bR,6aS,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propenona;
- 45 (4-isopropoxi-naftalen-2-il)-[(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-metanona;
- 50 4-[(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(4-isopropoxi-naftalen-2-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- [(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il)-(4-isopropoxi-1-metil-1H-indol-6-il)-metanona;
- 55 [(3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il]-[4-(2-metoxi-etoxi)-quinolin-2-il]-metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,3bS,6aR,6bR)-5-[5-bromo-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-piridin-3-carbonil]-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-il}-metanona;
- 60 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,3bS,6aR,6bS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-octahidro-ciclobuta[1,2-c;3,4-c']dipirrol-2-carboxílico;
- 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III), en la que R¹, R², A e Y son como se define anteriormente.



5

13. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

10 14. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 y un vehículo terapéuticamente inerte.

15 15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, para su uso en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestático y otras formas de prurito crónico y rechazo de trasplante de órgano agudo y crónico.

20