

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 700 541**

51 Int. Cl.:

C07D 401/04 (2006.01) **C07D 209/52** (2006.01)
C07D 401/06 (2006.01)
C07D 401/12 (2006.01)
C07D 403/04 (2006.01)
A61P 27/02 (2006.01)
A61K 31/454 (2006.01)
C07D 403/06 (2006.01)
C07D 471/04 (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01)
C07D 498/04 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.03.2014 PCT/US2014/026818**
 87 Fecha y número de publicación internacional: **25.09.2014 WO14152018**
 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.03.2014 E 14769383 (2)**
 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.07.2018 EP 2968303**

54 Título: **Octahidrociclopentapirroles, su preparación y uso**

30 Prioridad:

14.03.2013 US 201361785288 P

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

18.02.2019

73 Titular/es:

**THE TRUSTEES OF COLUMBIA UNIVERSITY IN
 THE CITY OF NEW YORK (100.0%)
 West 116th Street and Broadway
 New York, NY 10027, US**

72 Inventor/es:

**PETRUKHIN, KONSTANTIN;
 CIOFFI, CHRISTOPHER;
 JOHNSON, GRAHAM;
 DOBRI, NICOLETA;
 FREEMAN, EMILY;
 CHEN, PING;
 CONLON, MICHAEL y
 ZHU, LEI**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 700 541 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

Octahidrociclopentapirroles, su preparación y uso

5 **Antecedentes de la invención**

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera en los países desarrollados. Se estima que 62.9 millones de personas en todo el mundo tienen la forma atrófica (seca) más frecuente de DMAE; 8 millones de ellas son estadounidenses. Debido al aumento de la esperanza de vida y a la demografía actual, se espera que esta cifra se triplique para 2020. Actualmente no existe un tratamiento aprobado por la FDA para la DMAE seca. Dada la falta de tratamiento y la alta frecuencia, el desarrollo de fármacos para la DMAE seca es de suma importancia. Clínicamente, la DMAE atrófica representa un trastorno neurodegenerativo que progresa lentamente y en el que las neuronas especializadas (fotorreceptores de bastón y cono) mueren en la parte central de la retina denominada mácula (1). Los estudios histopatológicos y de formación de imágenes clínicas indican que la degeneración de los fotorreceptores en la DMAE seca es desencadenada por anomalías en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), que se encuentra debajo de los fotorreceptores y proporciona un soporte metabólico fundamental a estas células neuronales fotosensibles. Los datos experimentales y clínicos indican que la acumulación excesiva de agregados citotóxicos autofluorescentes de lípidos-proteínas-retinoides (lipofuscina) en el EPR es un desencadenante principal de la DMAE seca (2-9). Además de la DMAE, la acumulación drástica de lipofuscina es el sello distintivo de la enfermedad de Stargardt (STGD), una forma hereditaria de degeneración macular juvenil. El principal componente citotóxico de la lipofuscina del EPR es el bisretinoide de piridinio A2E (Figura 1). Otros bisretinoides citotóxicos adicionales son isoA2E, atRAL di-PE y A2-DHP-PE (40, 41). La formación de A2E y otros bisretinoides de lipofuscina, tales como A2-DHP-PE (A2-dihidropiridina-fosfatidiletanolamina) y atRALdi-PE (dímero fosfatidiletanolamina todo-*trans*-retiniano), comienza en las células fotorreceptoras de forma no enzimática y puede considerarse un subproducto del ciclo visual que funciona correctamente.

El A2E es un producto de la condensación del todo-*trans*-retinaldehído con fosfatidil-etanolamina, que se produce en la retina de una manera no enzimática y, como se ilustra en la Figura 4, puede considerarse un subproducto de un ciclo visual que funciona correctamente (10). La isomerización inducida por la luz de 11-*cis*-retinaldehído a su forma todo-*trans* es la primera etapa en una cascada de señalización que media la percepción de la luz. El ciclo visual es una cadena de reacciones bioquímicas que regeneran el pigmento visual (11-*cis*-retinaldehído conjugado con opsina) tras la exposición a la luz.

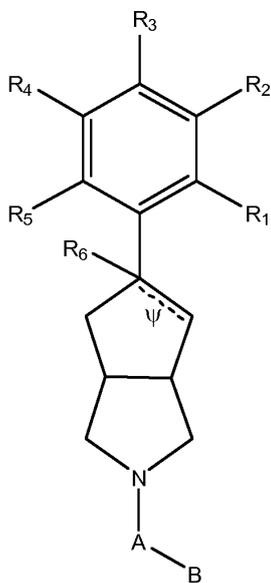
Como los bisretinoides citotóxicos se forman en el curso de un ciclo visual que funciona con normalidad, la inhibición farmacológica parcial del ciclo visual puede representar una estrategia de tratamiento para la DMAE seca y otros trastornos caracterizados por una acumulación excesiva de lipofuscina (25-27, 40, 41).

Petrukhin *et al.* (documento WO 2012/071369) desvela un antagonista de RBP4 no retinoide para el tratamiento de la degeneración macular asociada con la edad y la enfermedad de Stargardt.

40

Sumario de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:



en la que
 ψ está ausente o presente y, cuando está presente, es un enlace;

R₁, R₂, R₃, R₄ y R₅ son cada uno independientemente H, halógeno, CF₃ o alquilo C₁-C₄;

5

R₆ está ausente o presente y, cuando está presente, es H, OH o halógeno;

A está ausente o presente y, cuando está presente, es ;

10 B es monociclo, biciclo, heteromonociclo, heterobiciclo o bencilo sustituidos o no sustituidos, en la que, cuando ψ está presente, entonces R₆ está ausente, y cuando ψ está ausente, entonces R₆ está presente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15 Breve descripción de las figuras

Figura 1. Estructura del bisretinoide A2E, un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana.

Figura 2. Estructura del bisretinoide atRAL di-PE (dímero fosfatidiletanolamina todo-*trans*-retiniano), un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana. R₁ y R₂ se refieren a diversos componentes de ácidos grasos.

20

Figura 3. Estructura del bisretinoide A2-DHP-PE, un componente citotóxico de la lipofuscina retiniana.

Figura 4. Ciclo visual y biosíntesis de A2E. La biosíntesis de A2E comienza cuando una parte del todo-*trans*-retiniano escapa del ciclo visual (recuadro amarillo) y reacciona no enzimáticamente con la fosfatidiletanolamina formando el precursor de A2E, A2-PE. La absorción del retinol sérico en el EPR (recuadro gris) alimenta el ciclo.

25

Figura 5. Estructura tridimensional del complejo de RBP4-TTR-retinol. El TTR tetramérico se muestra en azul, azul claro, verde y amarillo (región encuadrada grande). RBP se muestra en rojo (región sin recuadro) y el retinol se muestra en gris (región encuadrada pequeña) (28).

30

Figura 6. Estructura de la fenretinida, [*N*-(4-hidroxi-fenil)retinamida, 4HRP], un antagonista de RBP4 retinoide.

Figura 7. Representación esquemática del formato de ensayo basado en HTRF para la caracterización de antagonistas de RBP4 que alteran la interacción de RBP4 y TTR inducida por el retinol.

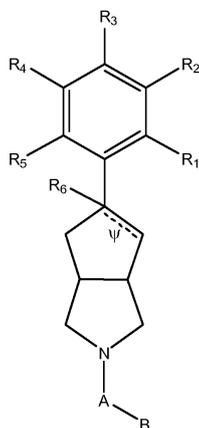
35

Figura 8. Unión a RBP4, interacción entre RBP4 y TTR, y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 17-24 y 27-39. UPP: Unión a proteínas plasmáticas, H: Ser humano, M: Ratón, R: Rata, P: Perro.

40 Figura 9. Unión a RBP4, interacción entre RBP4 y TTR, y/o datos farmacocinéticos de los compuestos 41-59.

Descripción detallada de la invención

La presente invención proporciona un compuesto que tiene la estructura:

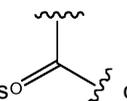
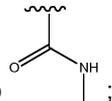


en la que

ψ está ausente o presente y, cuando está presente, es un enlace;

R_1, R_2, R_3, R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, halógeno, CF_3 o alquilo C_1-C_4 ;

5 R_6 está ausente o presente y, cuando está presente, es H, OH o halógeno;

A está ausente o presente y, cuando está presente, es  o  ;

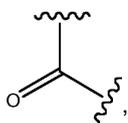
10 B es monociclo, biciclo, heteromonociclo, heterobiciclo o bencilo sustituidos o no sustituidos; y

en la que, cuando ψ está presente, entonces R_6 está ausente, y cuando ψ está ausente, entonces R_6 está presente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

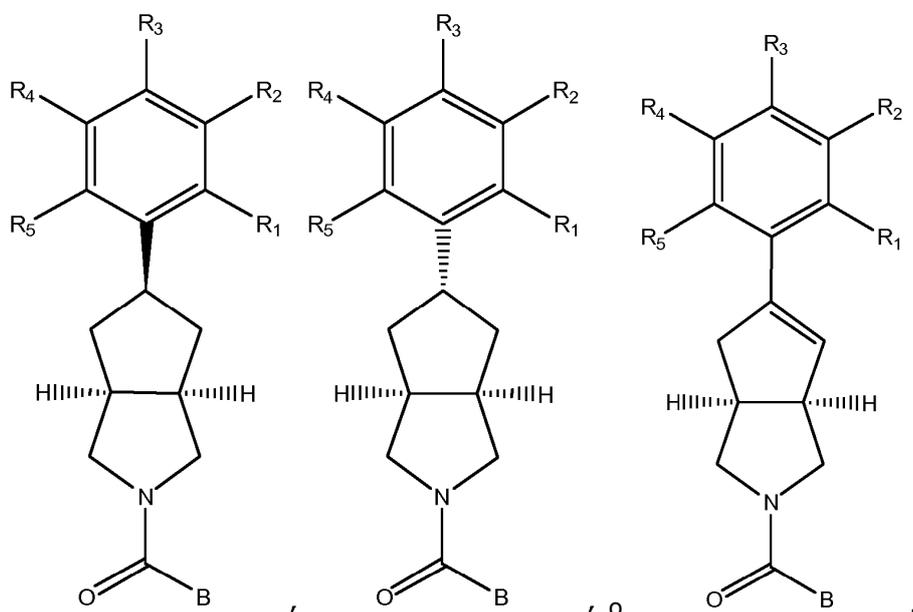
15

En un caso, B es CO_2H o (alquil C_1-C_4)- CO_2H ,

en la que, cuando B es CO_2H , entonces A está presente y es ,

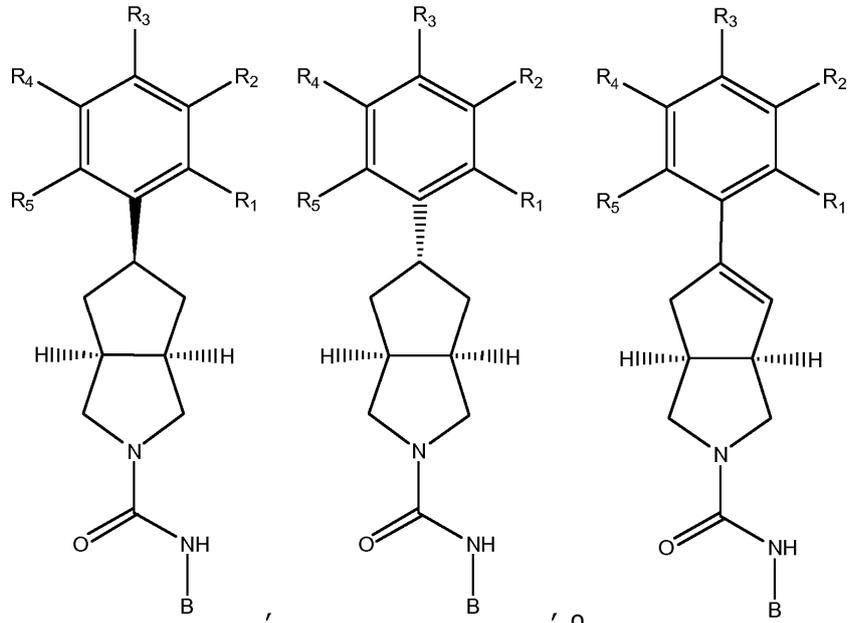
20 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

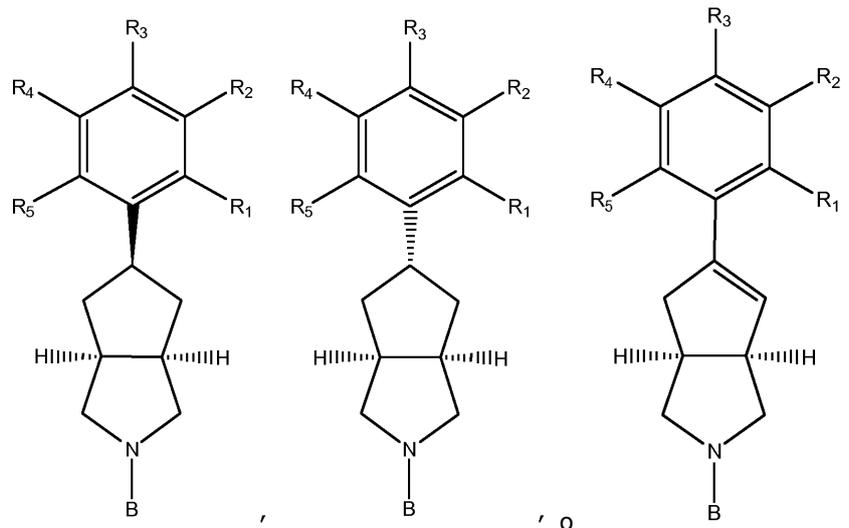


25

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:

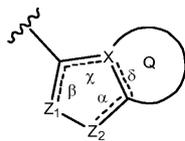


5

En algunas realizaciones, en el compuesto, B es un heterobiciclo sustituido o no sustituido.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

10



B tiene la estructura:

en la que

15 α , β , γ y δ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

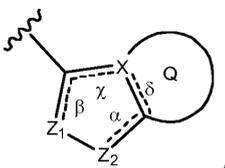
X es C o N;

20 Z_1 es S, O o N;

Z₂ es S, O, N o NR₇,

en la que R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

- 5 Q es una estructura anular de 5, 6 o 7 miembros sustituida o no sustituida. En realizaciones adicionales del compuesto anterior descrito, pero no reivindicado, en el compuesto, B tiene la estructura:

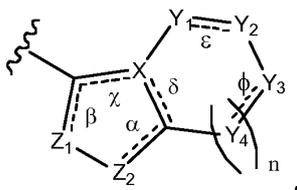


- 10 en la que

cuando α está presente, entonces Z₁ y Z₂ son N, X es N, β está presente, y χ y δ están ausentes, o cuando α está presente, entonces Z₁ es O o S, Z₂ es N, X es C, χ está presente, y β y δ están ausentes;

- 15 cuando α está ausente, entonces Z₁ es N, Z₂ es N-R₇, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente, o cuando α está ausente, entonces Z₁ es N, Z₂ es O o S, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



- 20

en la que

n es un número entero de 0-2;

- 25

α , β , χ , δ , ϵ y ϕ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

Z₁ es S, O o N;

- 30

Z₂ es S, O, N o N-R₇,

en la que R₇ es H, alquilo C₁-C₁₀ u oxetano;

- 35 X es C o N;

Y₁, Y₂, Y₃, y cada aparición de Y₄ es cada una independientemente CR₈, C(R₉)₂, N-R₁₀, O, N, SO₂, o C=O,

en la que

- 40

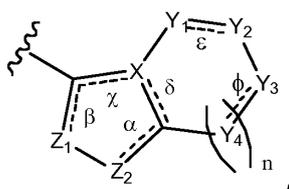
R₈ es H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-NH₂, C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), C(O)-NH(alquilo C₁-C₄)₂, NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-NH(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-N(alquilo C₁-C₁₀)₂, CN o CF₃;

- 45 R₉ es H o -alquilo (C₁-C₁₀);

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, (alquil C₁-C₁₀)-CF₃, (alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, (alquil C₁-C₁₀)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₁₀)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano.

- 50

En algunas realizaciones del compuesto anterior, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

- 5 cuando α está presente, entonces Z_1 y Z_2 son N, X es N, β está presente, y χ y δ están ausentes, o cuando α está presente, entonces Z_1 es O o S, Z_2 es N, X es C, χ está presente, y β y δ están ausentes;

cuando α está ausente, entonces Z_1 es N, Z_2 es N-R₇, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente, o cuando α está ausente, entonces Z_1 es N, Z_2 es O o S, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

- 10 cuando ϵ y ϕ están cada uno presentes, entonces $n = 1$, y cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son independientemente C-R₈ o N;

- 15 cuando ϵ y ϕ están cada uno ausentes, entonces $n = 0, 1$ o 2 , cada uno de Y_1 , Y_2 , Y_3 ,
y cada aparición de Y_4 son independientemente C(R₉)₂, N-R₁₀, O o SO₂.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

- 20 β y δ están presentes;

α , χ , ϵ y ϕ están ausentes;

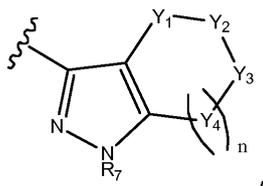
Z_1 es N;

- 25 Z_2 es O, S o N-R₇,

en el que R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano; y

- 30 X es C.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



- 35 en la que n es 0;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

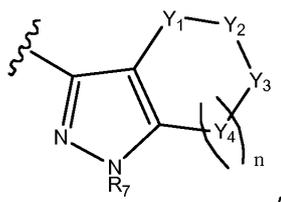
- 40 Y_1 e Y_3 son cada uno CH₂ o C(CH₃)₂; e

Y_2 es O, SO₂, o N-R₁₀,

en la que

- 45 R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano.

- 50 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

5 n es 1;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

Y₁, Y₂ e Y₄ son cada uno CH₂ o C(CH₃)₂; e

10

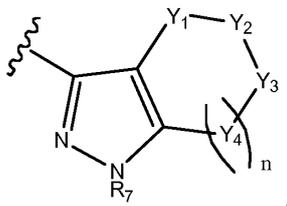
Y₃ es O, SO₂, o N-R₁₀,

en la que

15

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano.

20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

25

n es 1;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

30 Y₁, Y₃ e Y₄ son cada uno CH₂ o C(CH₃)₂; e

Y₂ es O, SO₂, o N-R₁₀,

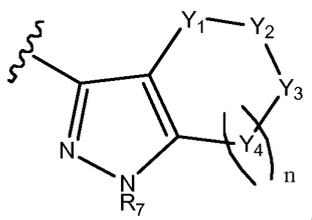
en la que

35

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano.

40

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



45 en la que

n es 2;

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

5 Y₁, Y₃ y cada aparición de Y₄ son cada uno CH₂ o C(CH₃)₂; e

Y₂ es O, SO₂, o N-R₁₀,

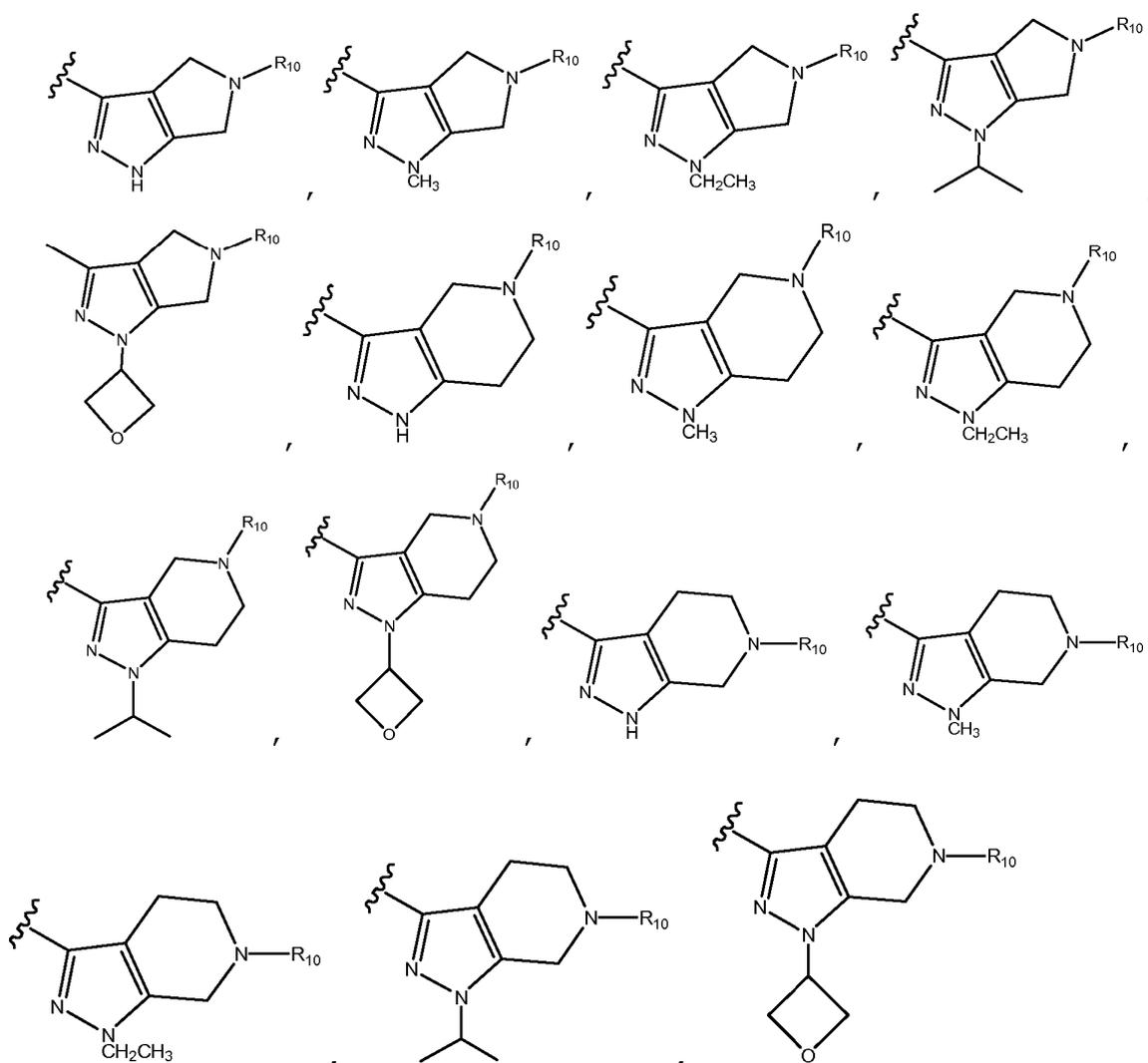
en la que

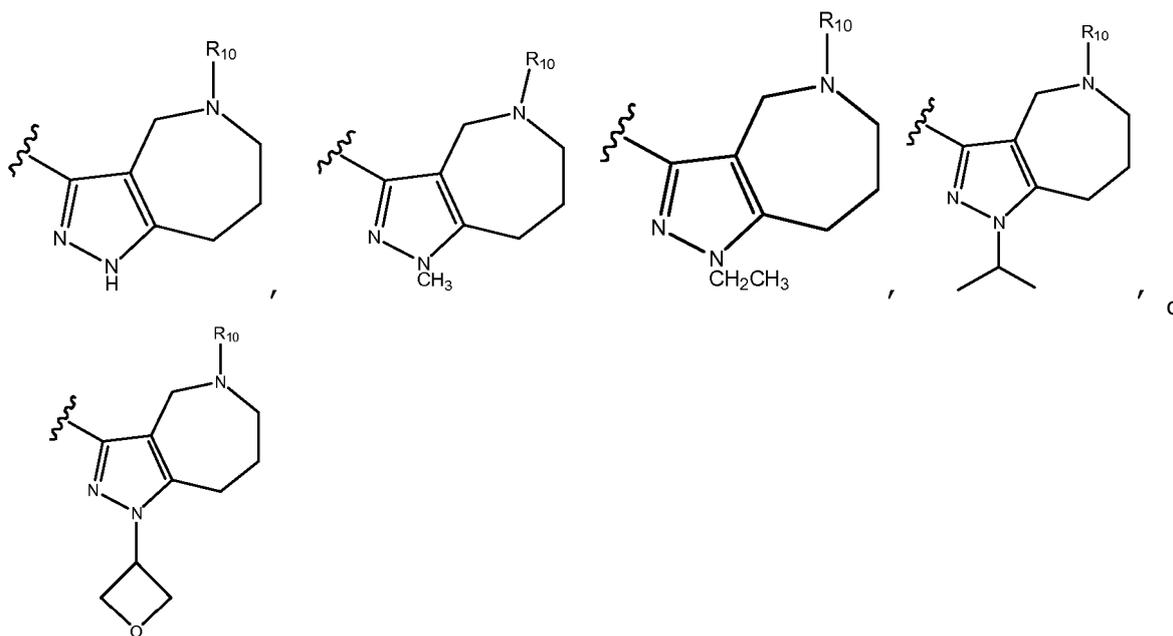
10

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano.

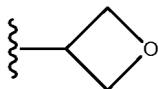
15

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

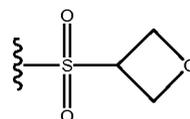




5 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, *t*-Bu, CH₂OCH₃, CH₂CF₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CF₃, CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F o

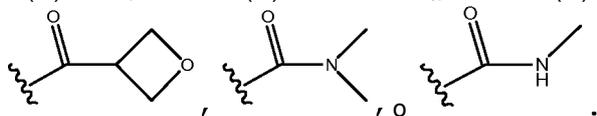


10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, SO₂-CH₂CH₂CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, SO₂-CH₂CH(CH₃)₂, SO₂-*t*-Bu, SO₂-CH₂OCH₃, SO₂-CH₂CF₃, SO₂-CH₂Cl, SO₂-CH₂F,

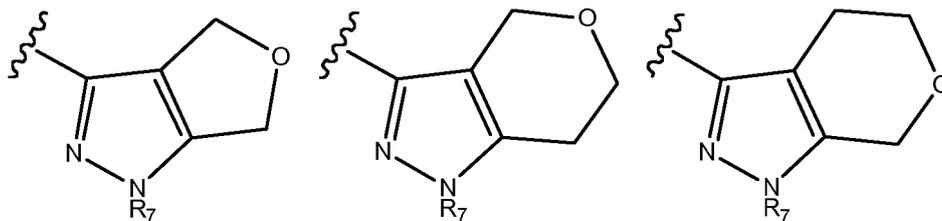


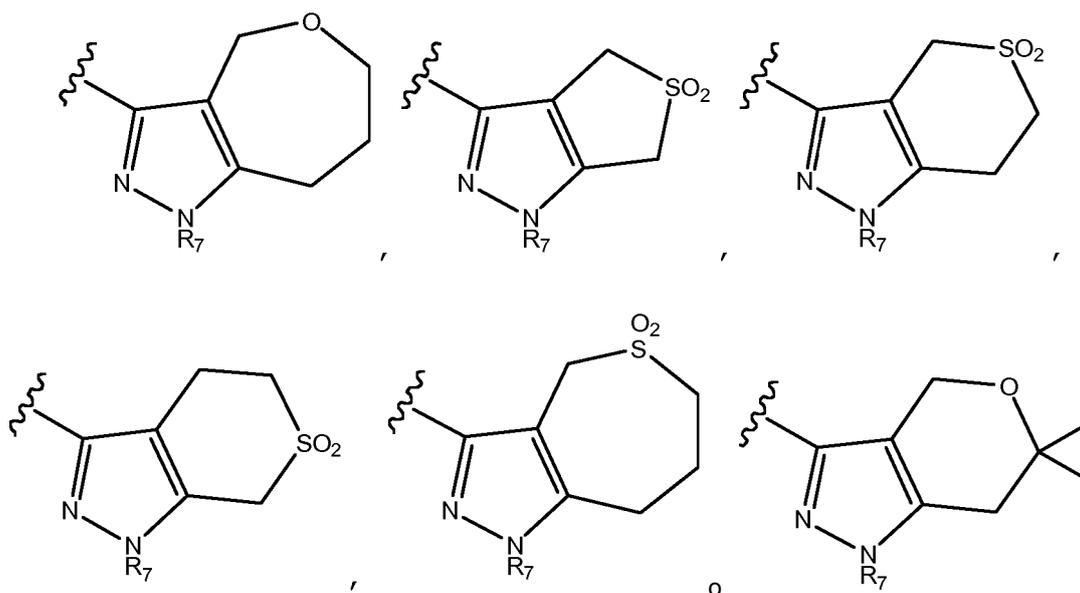
SO₂-CH₂CH₂OCH₃, SO₂-CH₂CH₂CF₃, SO₂-CH₂CH₂Cl, SO₂-CH₂CH₂F o

15 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃, C(O)-CH(CH₃)₂, C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, C(O)-*t*-Bu, C(O)-CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CF₃, C(O)-CH₂Cl, C(O)-CH₂F, C(O)-CH₂CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CH₂CF₃, C(O)-CH₂CH₂Cl, C(O)-CH₂CH₂F,

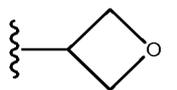


20 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

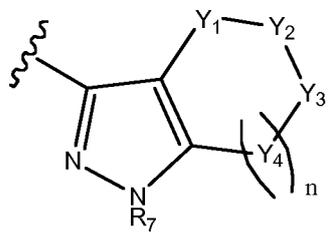




5 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R_7 es H, CH_3 , CH_2CH_3 , $CH(CH_3)_2$, o



En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



10

en la que

n es 1;

15

R_7 es H, alquilo C_1-C_4 u oxetano;

Y_1 e Y_4 son cada uno CH_2 ; e

20

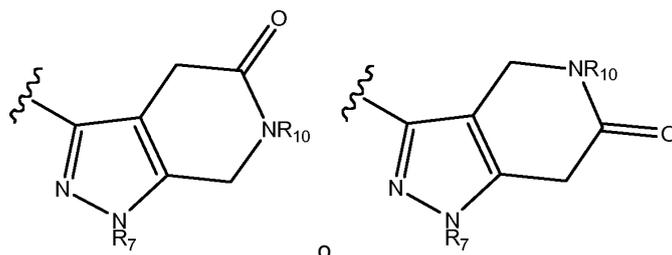
Y_2 es C=O e Y_3 es N- R_{10} , o Y_3 es C=O e Y_2 es N- R_{10} ,

en la que

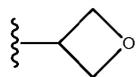
R_{10} es H o alquilo C_1-C_4 .

25

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



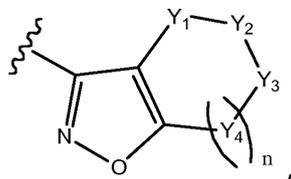
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₇ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, o



; y cada R₁₀ es H o CH₃.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

5



en la que

10

n es 1;

Y₁ e Y₄ son cada uno CH₂; y

uno de Y₂ o Y₃ es CH₂, y el otro de Y₂ o Y₃ es O, SO₂, o N-R₁₀,

15

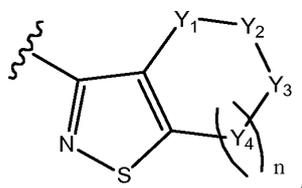
en la que

20

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH u oxetano.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

25



en la que

30

n es 1;

Y₁ e Y₄ son cada uno CH₂; y

uno de Y₂ o Y₃ es CH₂, y el otro de Y₂ o Y₃ es O, SO₂, o N-R₁₀,

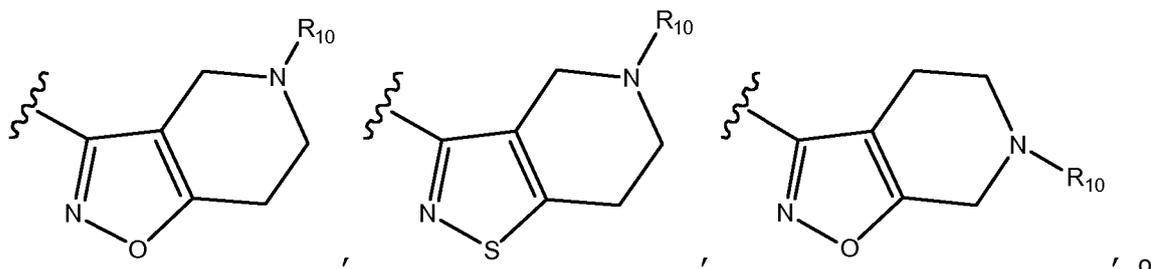
35

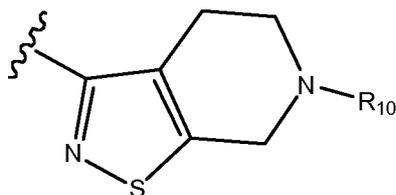
en la que

40

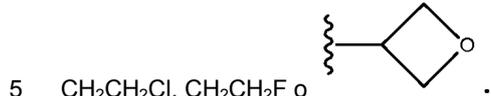
R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH u oxetano.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

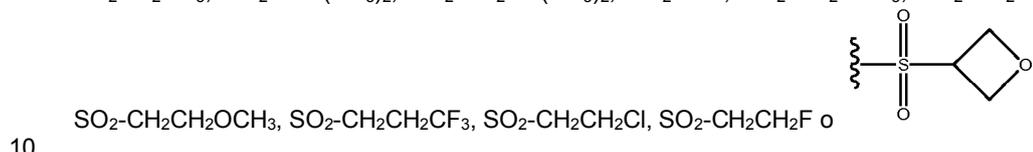




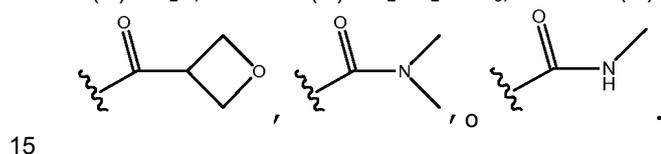
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, *t*-Bu, CH₂OCH₃, CH₂CF₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CF₃,



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, SO₂-CH₂CH₂CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, SO₂-CH₂CH(CH₃)₂, SO₂-*t*-Bu, SO₂-CH₂OCH₃, SO₂-CH₂CF₃, SO₂-CH₂Cl, SO₂-CH₂F,



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃, C(O)-CH(CH₃)₂, C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, C(O)-*t*-Bu, C(O)-CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CF₃, C(O)-CH₂Cl, C(O)-CH₂F, C(O)-CH₂CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CH₂CF₃, C(O)-CH₂CH₂Cl, C(O)-CH₂CH₂F,



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

β, δ, ε y φ están presentes;

20 α y χ están ausentes;

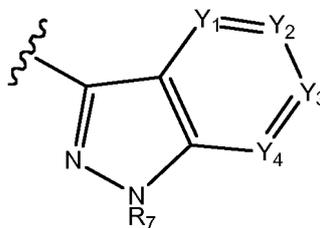
Z₁ es N;

25 Z₂ es O o N-R₇,

en el que R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano; y

X es C.

30 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

35

R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano; e

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno independientemente CR₈ o N,

40

en la que cada R₃ es independientemente H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN o CF₃.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 son cada uno CH;

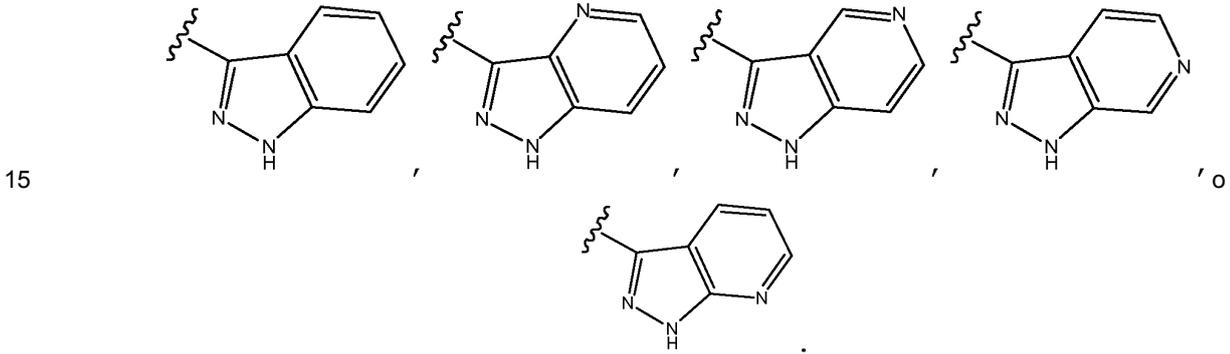
5 Y_1, Y_2, Y_3 son cada uno CH e Y_4 es N;

Y_1, Y_2, Y_4 son cada uno CH e Y_3 es N;

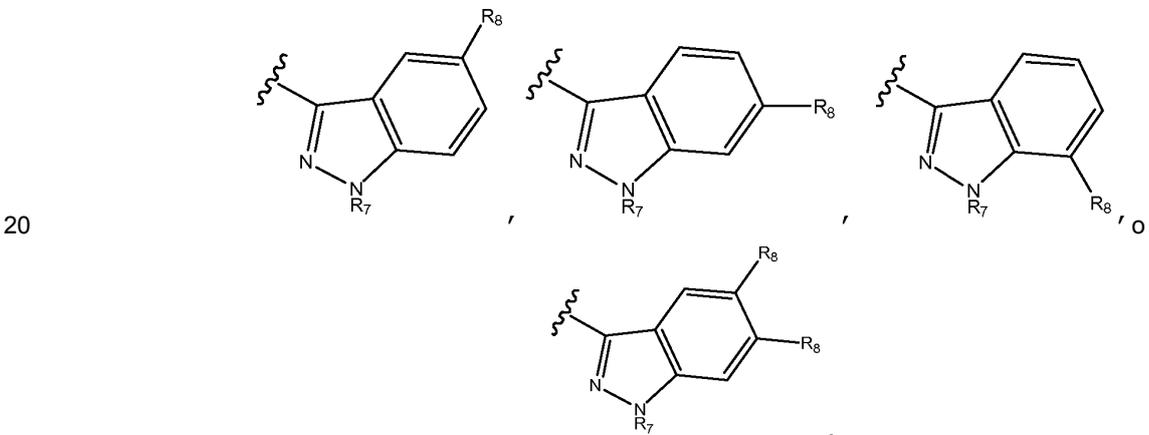
10 Y_1, Y_3, Y_4 son cada uno CH e Y_2 es N; o

Y_2, Y_3, Y_4 son cada uno CH e Y_1 es N.

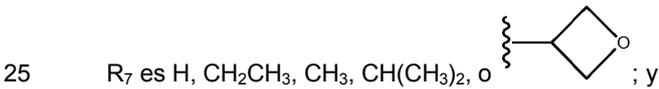
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

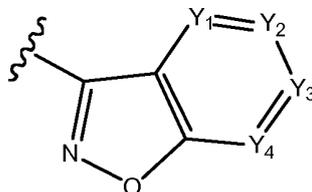


En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,



cada R_8 es independientemente H, Cl, Br, F, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CF_3 , CN, CH_3 , CH_3CH_3 , $C(O)OH$, $C(O)-NH_2$, $C(O)-N(CH_3)_2$, $C(O)-NHCH_3$, o $NHC(O)-N(CH_3)_2$.

30 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

5 en la que R_8 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_1-C_4 , O-(alquilo C_1-C_4), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN o CF₃,

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

10 Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 son cada uno CH;

Y_1, Y_2, Y_3 son cada uno CH e Y_4 es N;

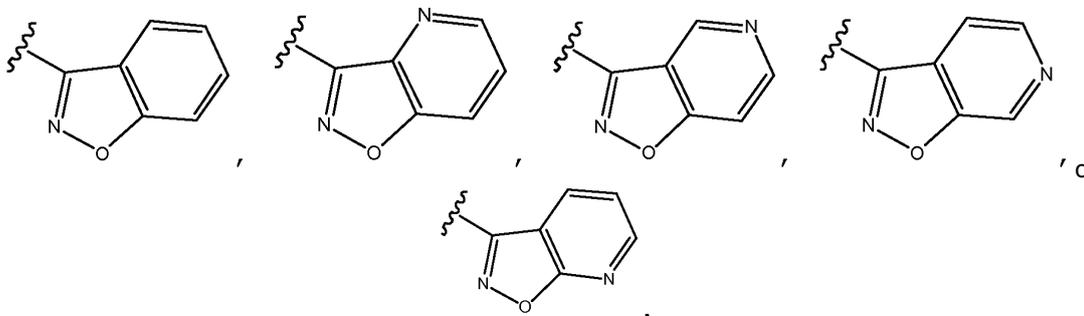
Y_1, Y_2, Y_4 son cada uno CH e Y_3 es N;

15

Y_1, Y_3, Y_4 son cada uno CH e Y_2 es N; o

Y_2, Y_3, Y_4 son cada uno CH e Y_1 es N.

20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



25 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

α y β están presentes;

X, δ , ϵ y ϕ están ausentes;

30

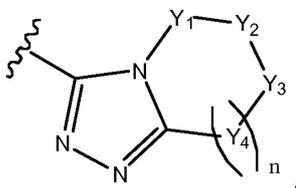
Z_1 es N;

Z_2 es N; y

35

X es N.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



40

en la que

n es 1;

45 Y_1 e Y_4 son cada uno CH₂; y

uno de Y_2 o Y_3 es CH₂, y el otro de Y_2 o Y_3 es O, SO₂, o N-R₁₀,

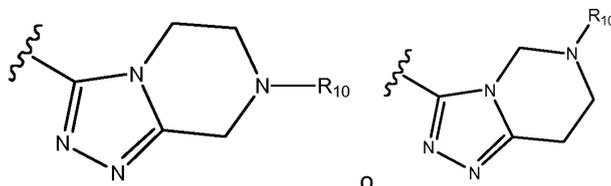
en la que

50

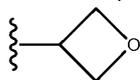
R₁₀ es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4)-CF₃, (alquil C_1-C_4)-OCH₃, (alquil C_1-C_4)-halógeno,

SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₄)-C(O)OH u oxetano.

5 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

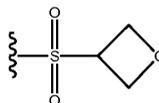


10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es H, CH₃, CH₂CH₃, CH₂CH₂CH₃, CH(CH₃)₂, CH₂CH(CH₃)₂, *t*-Bu, CH₂OCH₃, CH₂CF₃, CH₂Cl, CH₂F, CH₂CH₂OCH₃, CH₂CH₂CF₃,



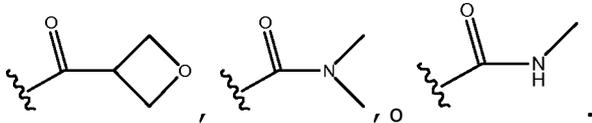
CH₂CH₂Cl, CH₂CH₂F o

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es SO₂-CH₃, SO₂-CH₂CH₃, SO₂-CH₂CH₂CH₃, SO₂-CH(CH₃)₂, SO₂-CH₂CH(CH₃)₂, SO₂-*t*-Bu, SO₂-CH₂OCH₃, SO₂-CH₂CF₃, SO₂-CH₂Cl, SO₂-CH₂F,



15 SO₂-CH₂CH₂OCH₃, SO₂-CH₂CH₂CF₃, SO₂-CH₂CH₂Cl, SO₂-CH₂CH₂F o

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₀ es C(O)-CH₃, C(O)-CH₂CH₃, C(O)-CH₂CH₂CH₃, C(O)-CH(CH₃)₂, C(O)-CH₂CH(CH₃)₂, C(O)-*t*-Bu, C(O)-CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CF₃, C(O)-CH₂Cl, C(O)-CH₂F, C(O)-CH₂CH₂OCH₃, C(O)-CH₂CH₂CF₃, C(O)-CH₂CH₂Cl, C(O)-CH₂CH₂F,

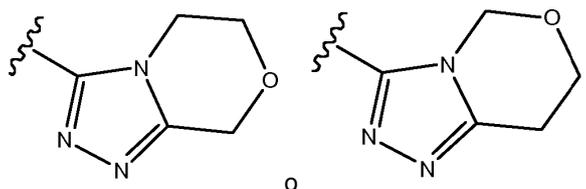


20

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

B tiene la estructura:

25



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

30 α, β, ε y φ están presentes;

X y δ están ausentes;

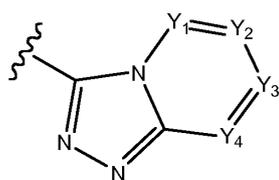
Z₁ es N;

35

Z₂ es N; y

X es N.

40 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

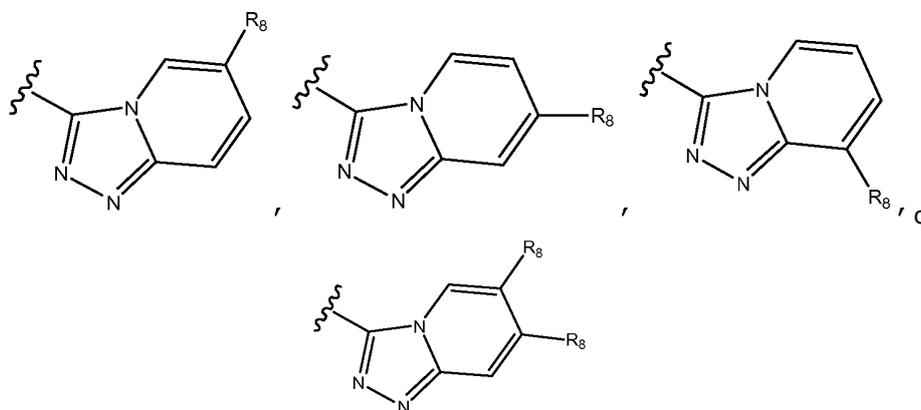


en la que

5 Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

en la que cada R_8 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_1 - C_4 , O(alquilo C_1 - C_4), CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)-NH_2$, $C(O)-N(CH_3)_2$, $C(O)-NHCH_3$, o $NHC(O)-N(CH_3)_2$.

10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



15 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el compuesto en el que cada R_8 es independientemente H, Cl, Br, F, OCH_3 , OCH_2CH_3 , CF_3 , CN, CH_3 , CH_3CH_3 , $C(O)OH$, $C(O)-NH_2$, $C(O)-N(CH_3)_2$, $C(O)-NHCH_3$, $NHC(O)-NHCH_3$, $NHC(O)-N(CH_3)_2$, SO_2-NHCH_3 o $SO_2-N(CH_3)_2$.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

20 α , χ , ϵ y ϕ están presentes;

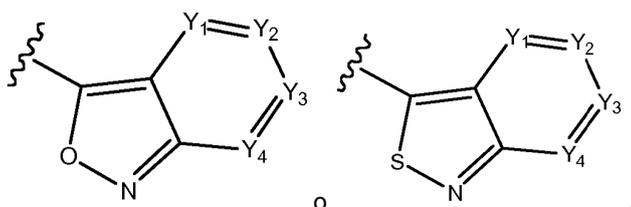
β y δ están ausentes;

25 Z_1 es O o S;

Z_2 es N; y

X es C.

30 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

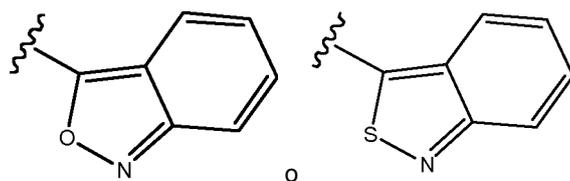


35 en la que

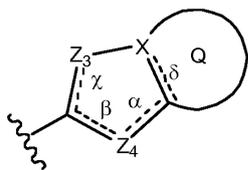
Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

en la que cada R_8 es independientemente H, halógeno, O-(alquilo C_1 - C_4), CN o CF_3 .

40 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,



5 B tiene la estructura:

en la que

10 α , β , χ y δ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

X es C o N;

15 Z_3 es CH, S, O, N o NR_{11} ,

en la que R_{11} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

Z_4 es CH, S, O, N o NR_{12} ,

20 en la que R_{12} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

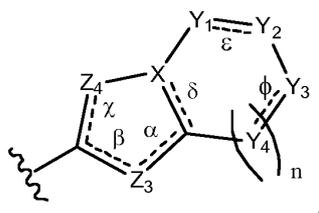
Q es una estructura anular de 5, 6 o 7 miembros sustituida o no sustituida. En realizaciones adicionales del compuesto anterior descrito, pero no reivindicado, en el compuesto,

25 cuando α está presente, entonces Z_3 son N, Z_4 es CH, X es N, β y δ están ausentes, y χ está presente;

cuando α está ausente, entonces Z_3 es CH o N, Z_4 es NR_7 , S u O, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

30



en la que

35 n es un número entero de 0-2;

α , β , χ , δ , ϵ y ϕ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

40 X es C o N;

Z_3 es CH, S, O, N o NR_{11} ,

en la que R_{11} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

45

Z_4 es CH, S, O, N o NR_{12} ,

en la que R_{12} es H o alquilo C_1-C_{10} ;

Y₁, Y₂, Y₃, y cada aparición de Y₄ es cada una independientemente CR₁₃, C(R₁₄)₂, N-R₁₅, O, N, SO₂ o C=O, en la que

5 R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)OH, C(O)O (alquilo C₁-C₁₀), C(O)-NH₂, C(O)-NH(alquilo C₄-C₄), C(O)-NH(alquilo C₄-C₄)₂, NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-NH(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-N(alquilo C₁-C₁₀)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina

R₁₄ es H o -alquilo (C₁-C₁₀);

10 R₁₅ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, (alquil C₁-C₁₀)-CF₃, (alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, (alquil C₁-C₁₀)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₁₀)-C(O)OH, C(O)-NH₂ U

15 oxetano.

En algunas realizaciones del compuesto anterior, en el compuesto, cuando α está presente, entonces Z₃ son N, Z₄ es CH, X es N, β y δ están ausentes, y χ está presente;

20 cuando α está ausente, entonces Z₃ es CH o N, Z₄ es NR₁₂, S u O, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente;

cuando ε y φ están cada uno presentes, entonces n = 1, y cada uno de Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son independientemente C-R₁₃ o N;

25 cuando ε y φ están cada uno ausentes, entonces n = 0, 1 o 2, cada uno de Y₁, Y₂, Y₃, y cada aparición de Y₄ son independientemente C(R₁₄)₂, N-R₁₅, O o SO₂.

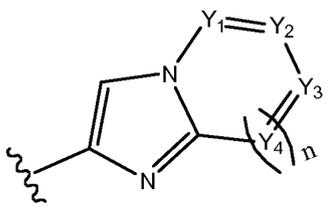
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

30 α, χ, ε y φ están cada uno presentes, β y δ están cada uno ausentes, Z₃ es CH, Z₄ es N; y X es N; o

χ, δ, ε y φ están cada uno presentes, α y β están cada uno ausentes, Z₃ es CH, Z₄ es N-R₁₂; y X es C; o

35 χ, δ, ε y φ están cada uno presentes, α y β están cada uno ausentes, Z₃ es N, Z₄ es N-R₁₂, S u O; y X es C.

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



40 en la que

n es 1; y

45 Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

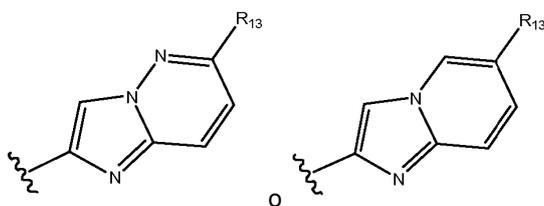
en el que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

50 Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃; o

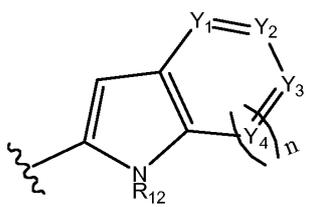
Y₁ es N e Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃.

55 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), cicloalquilo C₁-C₄, C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina.

5 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



10 en la que

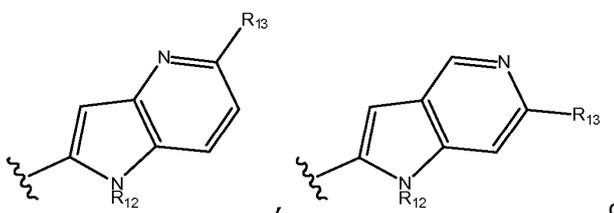
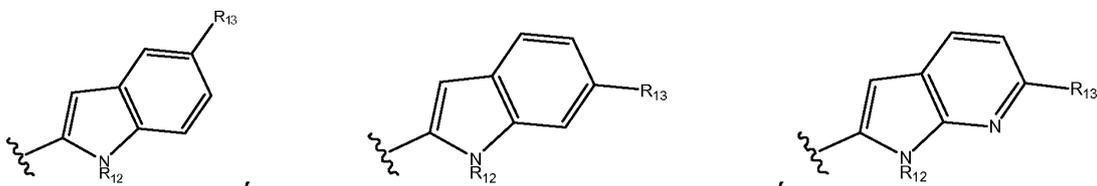
n es 1;

15 R₁₂ es H o -alquilo (C₁-C₄);

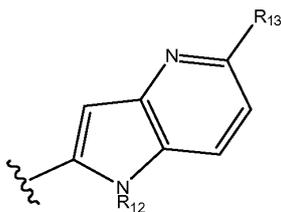
Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

en el que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina.

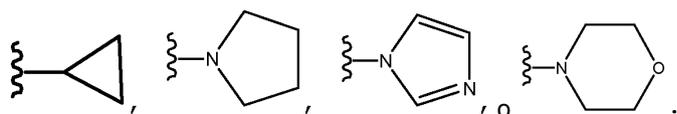
20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



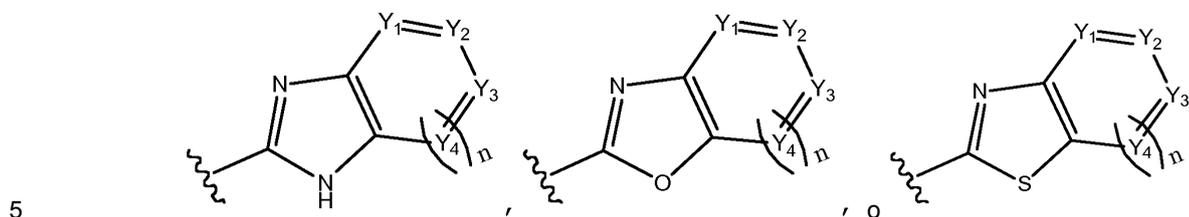
25



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₃ es H, CH₃, CF₃, OCH₃, F, Cl,



En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

n es 1; e

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

en la que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina.

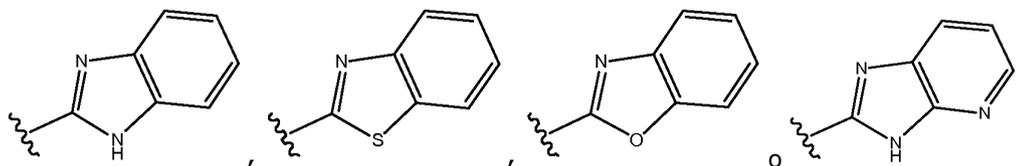
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o

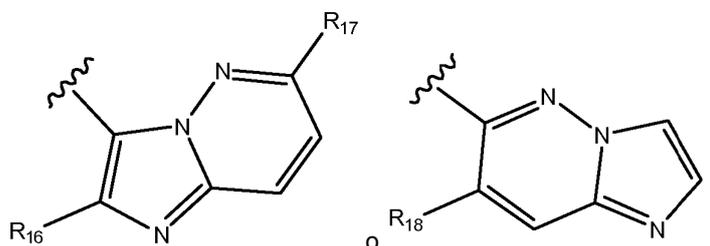
uno de Y₁, Y₂, Y₃, o Y₄ es N y los otros tres de Y₁, Y₂, Y₃ o Y₄ son cada uno C-R₁₃,

en la que cada R₁₃ es H.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

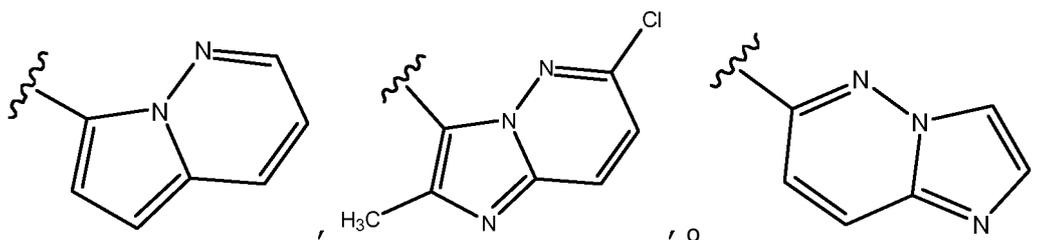


En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que R₁₆, R₁₇, y R₁₈ son cada uno H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₄.

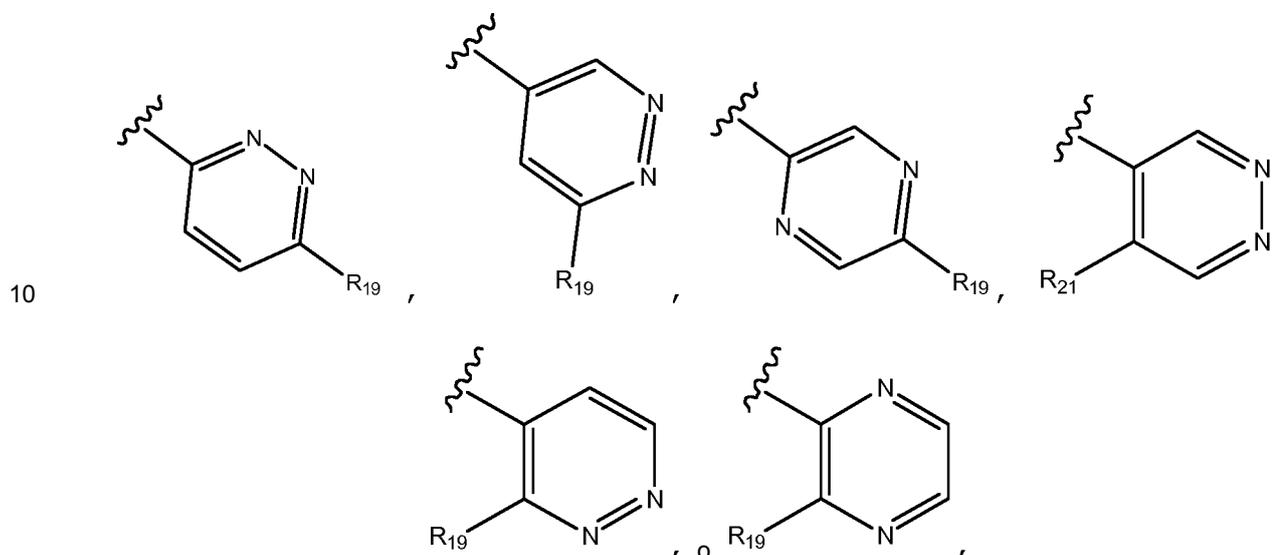
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



En algunas realizaciones, en el compuesto, B es un monociclo o un heteromonociclo sustituidos o no sustituidos.

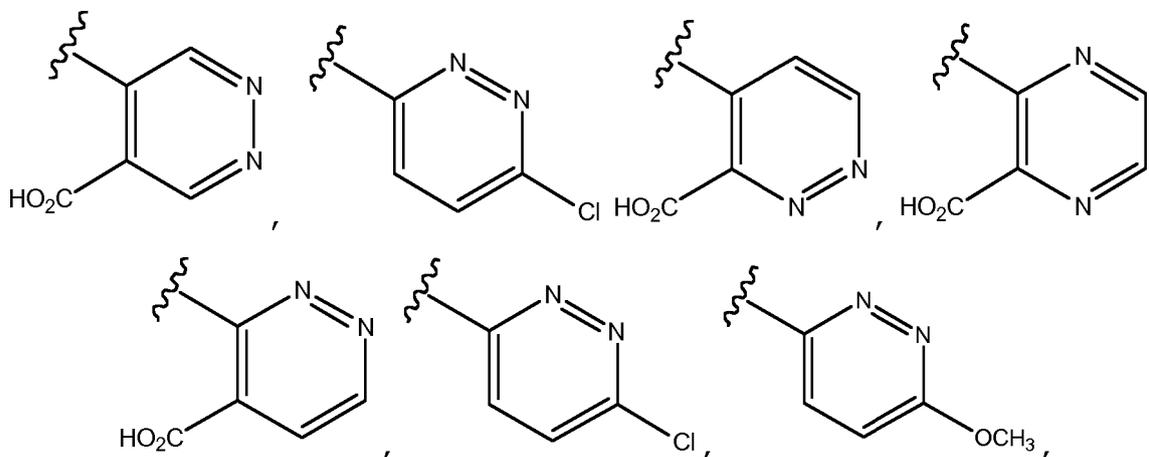
- 5 En algunas realizaciones, en el compuesto, B es un imidazol, una piridazina, un pirazol, una pirazina, un tiadiazol o un triazol sustituidos o no sustituidos.

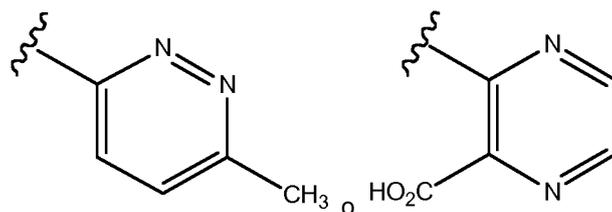
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



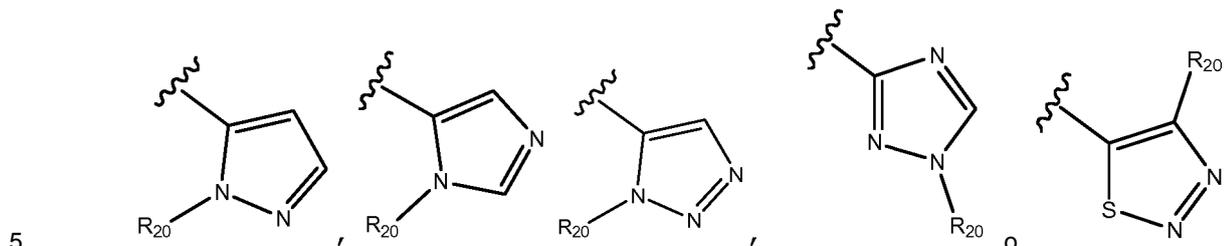
- 15 en la que R₁₉ es H, halógeno, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₄), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₄), C(O)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)(arilo), O(SO₂)-NH₂, NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₄), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂(alquilo C₁-C₄) o tetrazol.

- 20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₁₉ es H, Cl, Br, F, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, CN, CH₃, CH₃CH₃, COOH o COOCH₃. En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:





En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



en la que

10 R_{20} es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , O-(alquilo C_1-C_4), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN o CF₃.

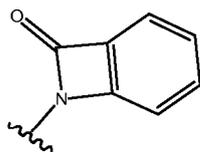
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

15 R_{20} es H, CH₃, o CH₂CH₃; y

R_{21} es H, Cl, Br, F, OCH₃, OCH₂CH₃, CF₃, CN, CH₃, o CH₃CH₃.

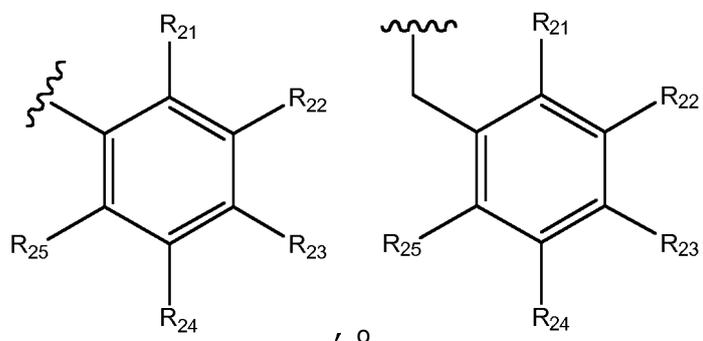
20 En algunas realizaciones, en el compuesto, B es un fenilo, una piridina, una pirimidina, un bencilo, una pirrolidina sustituidos o no sustituidos, y en realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, sulfolano, oxetano, CO₂H o (alquil C_1-C_4)-CO₂H,

; o



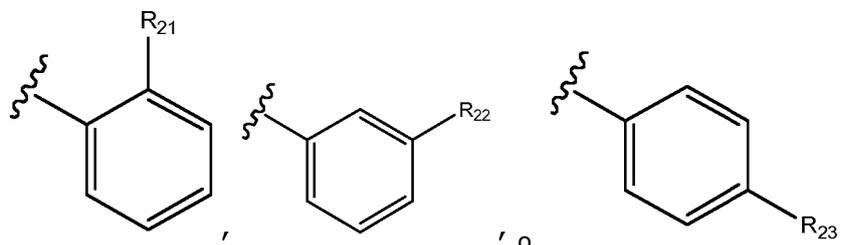
B es

25 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



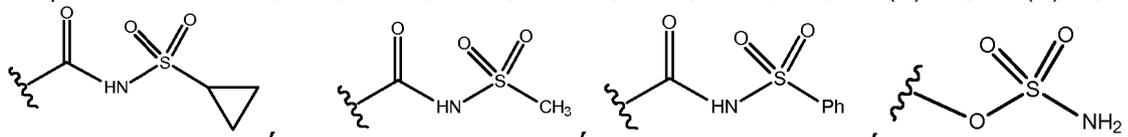
30 en la que R_{21} , R_{22} , R_{23} , R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H, halógeno, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C_1-C_{10} , cicloalquilo C_3-C_6 , O(alquilo C_1-C_4), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C_1-C_{10}), C(O)N(alquilo C_1-C_4)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C_1-C_{10}), C(O)(alquilo C_1-C_{10}), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C_1-C_4), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C_3-C_6), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂, NHC(O)-NH(alquilo C_1-C_{10}), NHC(O)-N(alquilo C_1-C_4)₂, SO₂-(alquilo C_1-C_{10}) o tetrazol.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



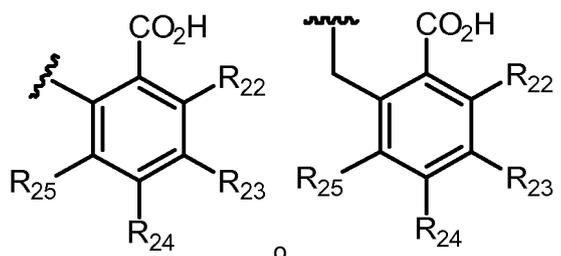
5 en la que R₂₁, R₂₂, y R₂₃ son cada uno independientemente H, halógeno, OH, CF₃, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₄), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₄), C(O)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo) u O(SO₂)-NH₂, SO₂-(alquilo C₁-C₄).

10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₂₁, R₂₂, y R₂₃ son cada uno independientemente F, Cl, CH₃, CF₃, OCH₃, OH, SO₂-CH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, C(O)OCH₃,



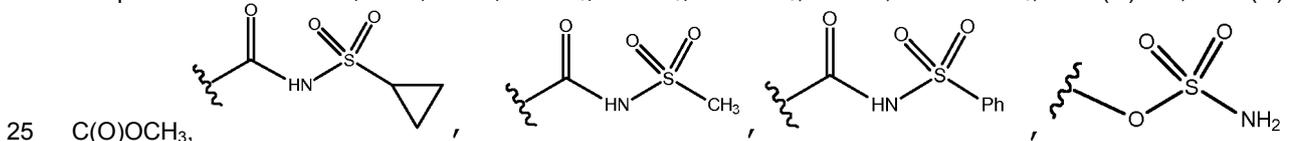
En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

15

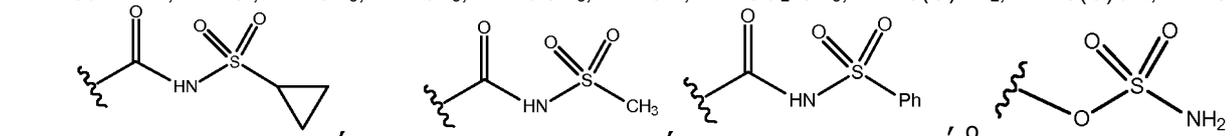


20 en la que R₂₂, R₂₃, cada uno de R₂₄ y R₂₅ es independientemente H, halógeno, OH, CF₃, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₄), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₄), C(O)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ o SO₂-(alquilo C₁-C₄).

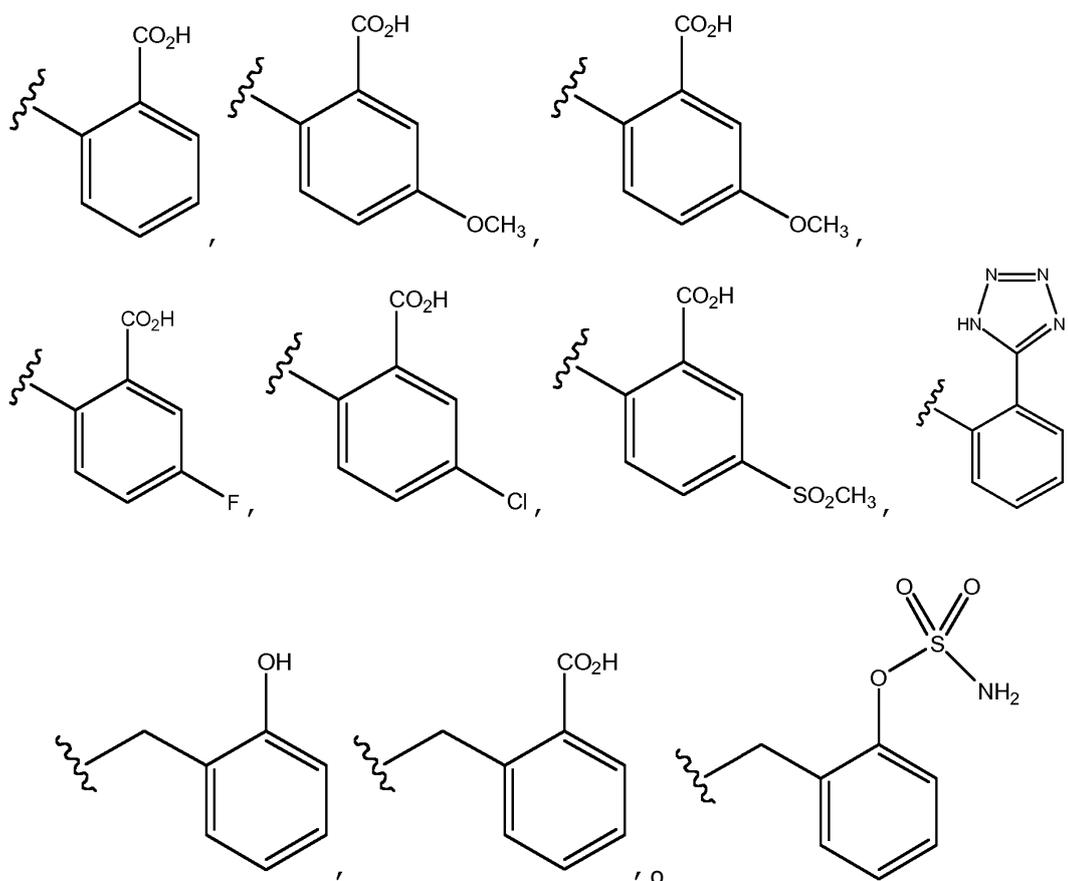
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₂₂, R₂₃, cada uno de R₂₄ y R₂₅ es independientemente H, F, Cl, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, SO₂-CH₃, C(O)NH₂, C(O)OH,



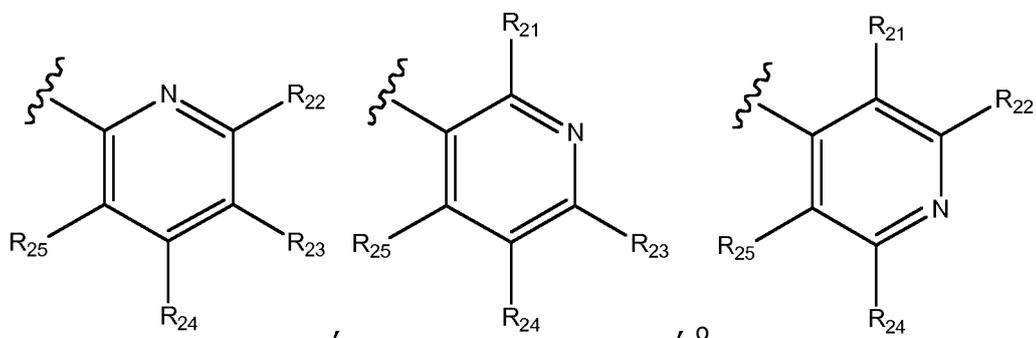
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₂₂, R₂₄, R₂₅ son cada uno H y R₂₃ es F, Cl, CH₃, CF₃, OCH₃, OH, SO₂-CH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, C(O)OCH₃



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

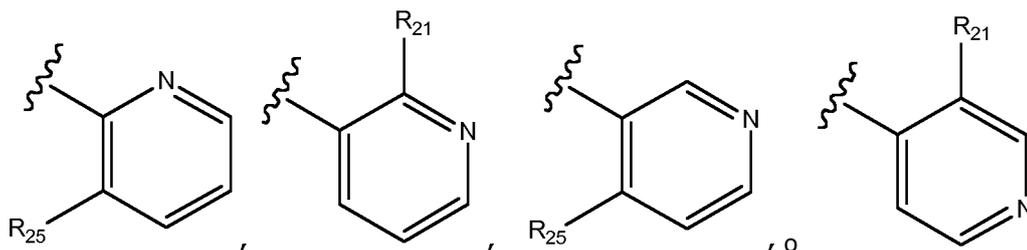


5 En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



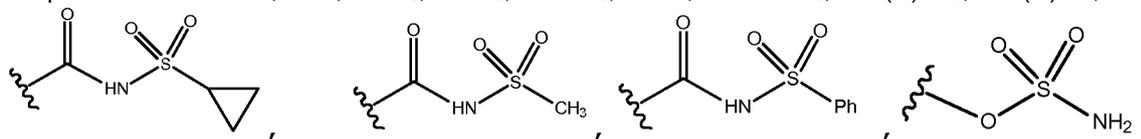
10 en la que R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH₂, C(O)NH (alquilo C₁-C₁₀), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀).

15 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

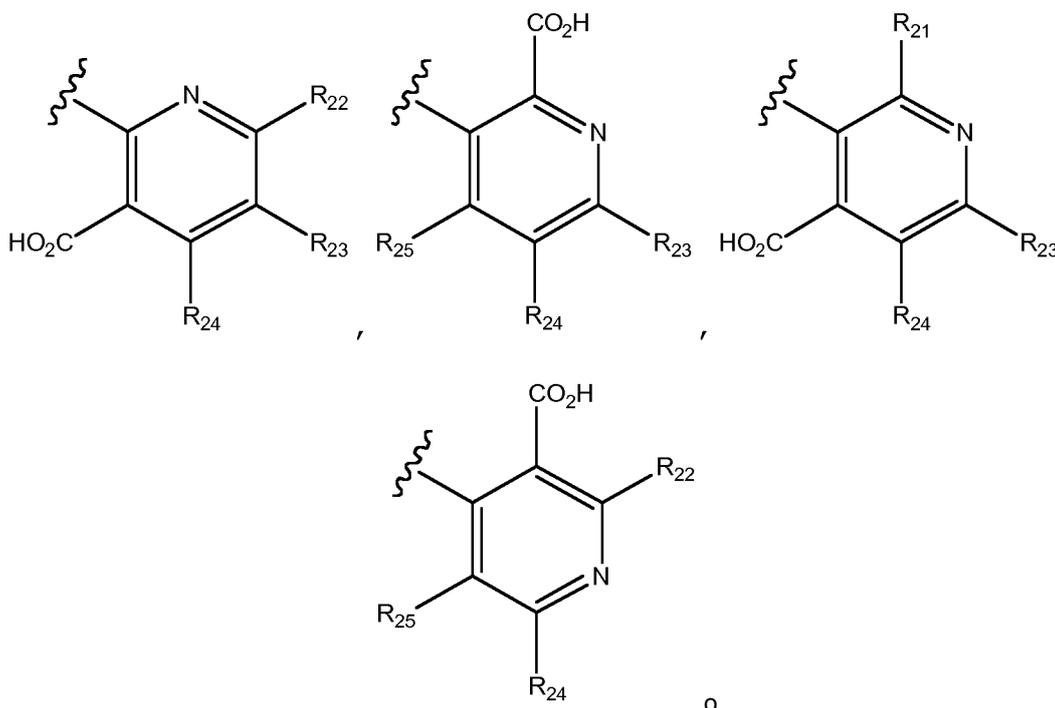


en la que R_{21} y R_{25} son cada uno independientemente H, halógeno, OH, NH_2 , alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , O(alquilo C_1-C_4), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ -(alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $C(O)NH(SO_2)$ -(arilo) u $O(SO_2)NH_2$, SO_2 -(alquilo C_1-C_4).

5 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el compuesto donde R_{21} y R_{25} son cada uno independientemente F, Cl, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OH, SO_2-CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$,

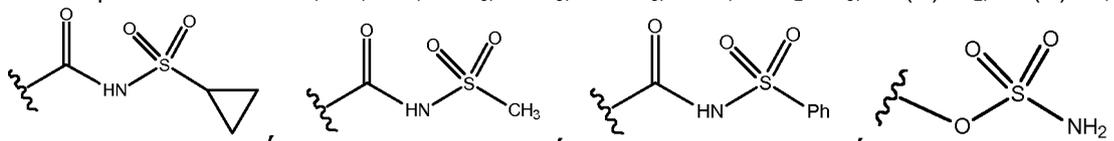


10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

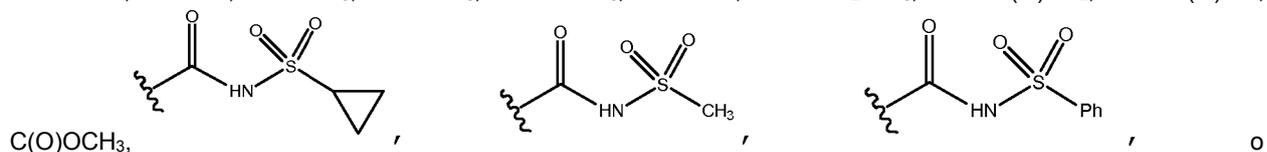


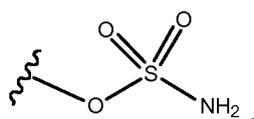
15 en la que R_{22} , R_{23} , cada uno de R_{24} y R_{25} es independientemente H, halógeno, OH, NH_2 , alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , O(alquilo C_1-C_4), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ -(alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ -(cicloalquilo C_3-C_6), $C(O)NH(SO_2)$ -(arilo) u $O(SO_2)NH_2$, SO_2 -(alquilo C_1-C_4).

20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R_{21} , R_{22} , R_{23} , cada uno de R_{24} y R_{25} es independientemente H, F, Cl, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OH, SO_2-CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)OH$, $C(O)OCH_3$,

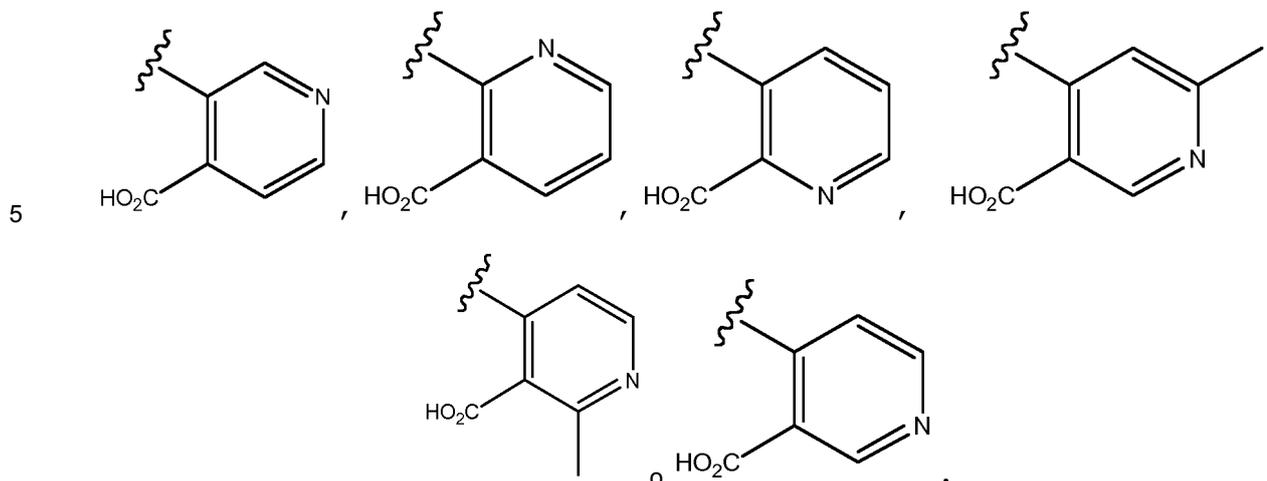


25 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R_{22} , R_{24} , R_{25} son cada uno H y R_{23} es F, Cl, CF_3 , CH_3 , OCH_3 , OH, SO_2-CH_3 , $C(O)NH_2$, $C(O)OH$,

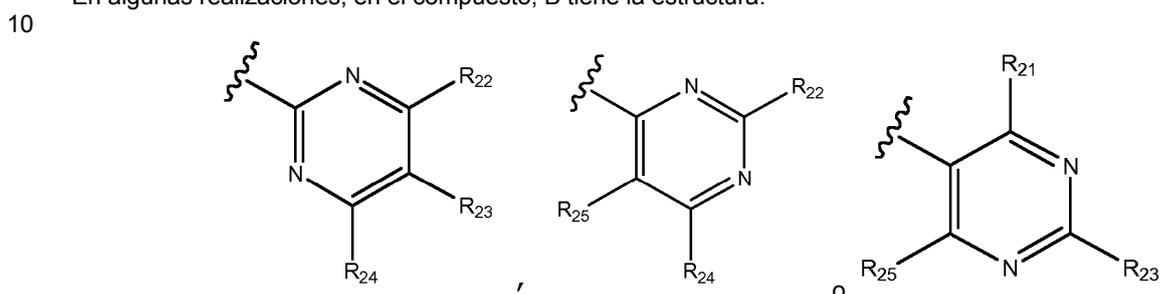




En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:

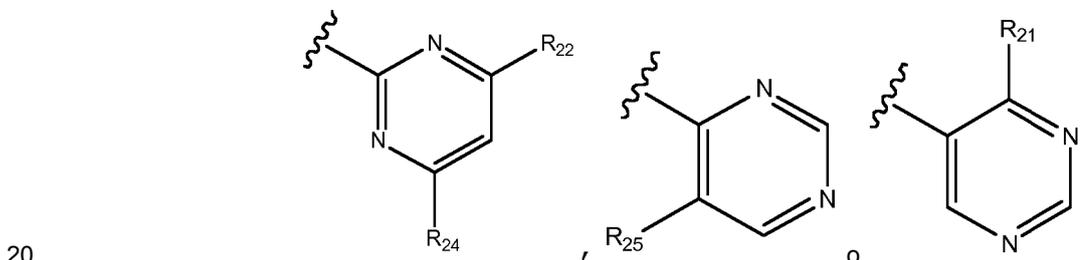


En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:



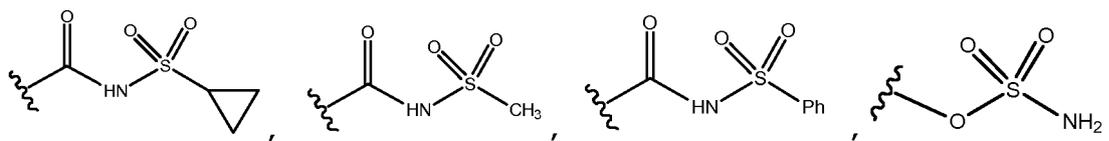
15 en la que R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH₂, C(O)NH (alquilo C₁-C₁₀), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O (alquilo C₁-C₁₀), C(O)(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂, NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀).

En algunas realizaciones, en el compuesto, B tiene la estructura:

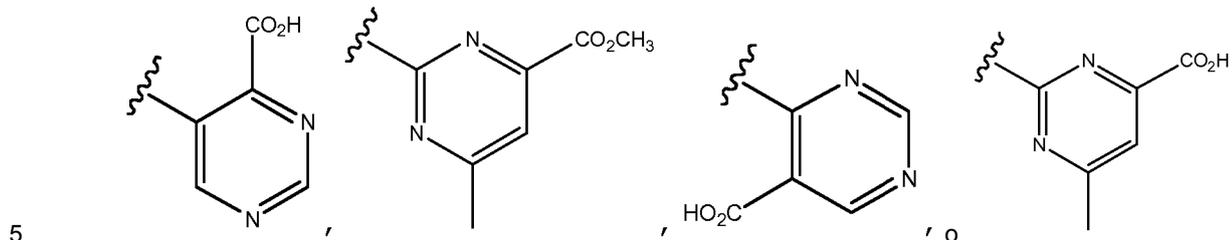


25 en la que R₂₁, R₂₂, cada uno de R₂₄ y R₂₅ es independientemente H, halógeno, OH, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₄), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₄), C(O)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo) u O(SO₂)-NH₂, SO₂-(alquilo C₁-C₄).

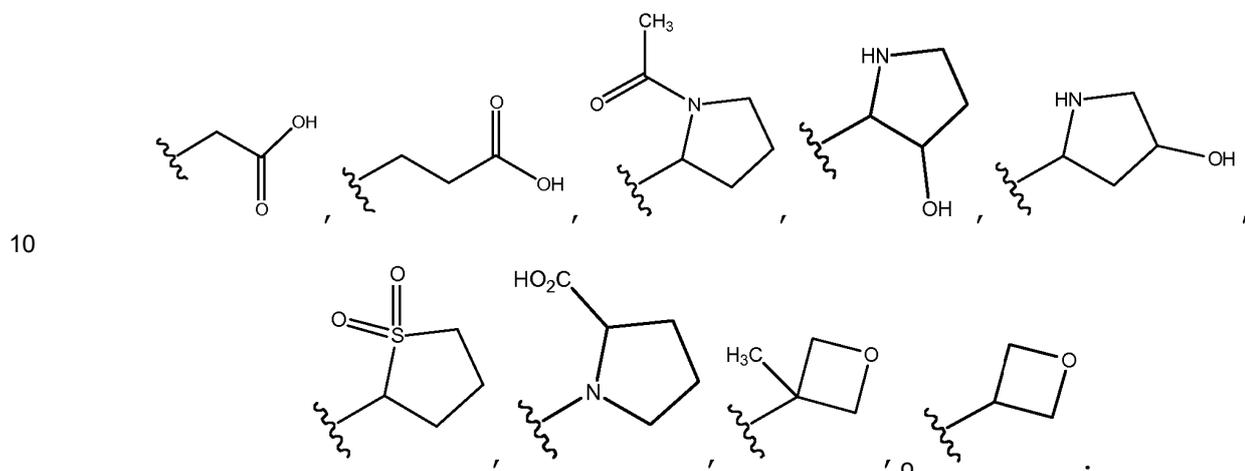
En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, R₂₁, R₂₂, cada uno de R₂₄ y R₂₅ es independientemente H, F, Cl, CF₃, CH₃, OCH₃, OH, SO₂-CH₃, C(O)NH₂, C(O)OH, C(O)OCH₃,



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto, B tiene la estructura:



En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, en el compuesto,

15 ψ está ausente o está presente;

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son cada uno H, *t*-Bu, Cl, F o CF_3 ; y

20 R_6 está ausente o presente y, cuando está presente, es H, OH o F.

En algunas realizaciones, en el compuesto,

ψ está ausente;

25 R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son cada uno H,

R_5 es CF_3 o *t*-Bu; y

R_6 es H.

30 En algunas realizaciones, en el compuesto,

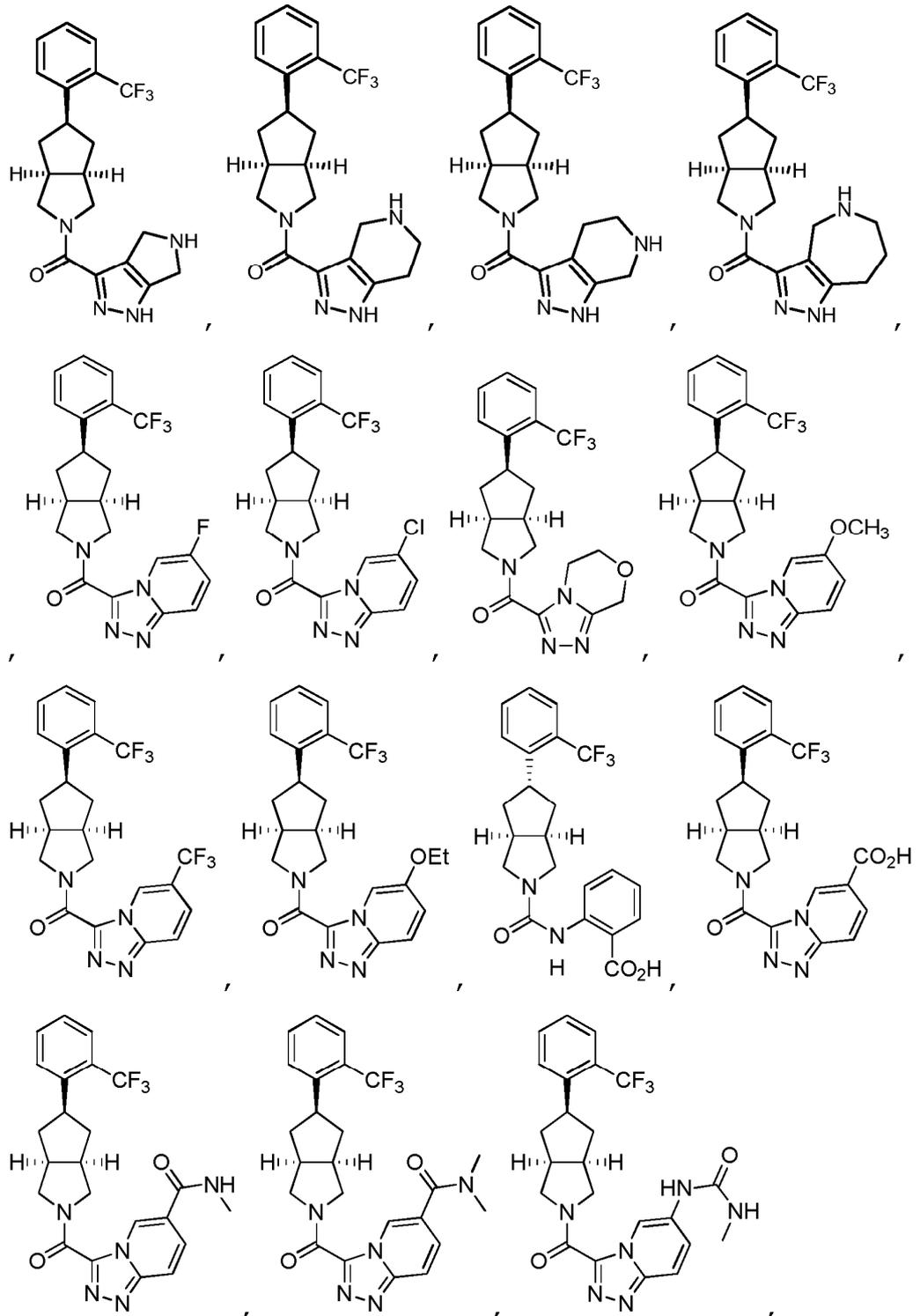
ψ está presente;

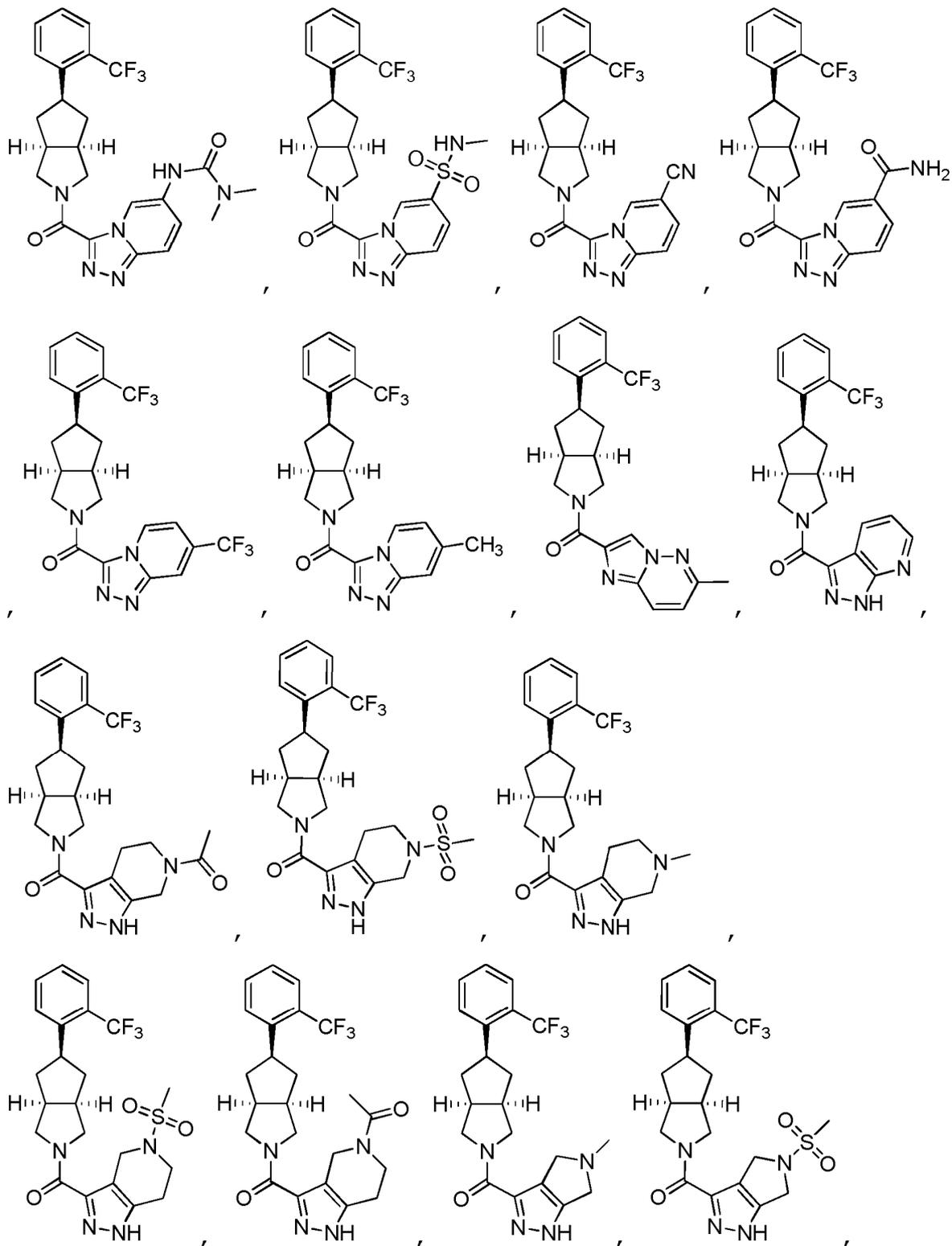
35 R_1 , R_2 , R_3 , y R_4 son cada uno H,

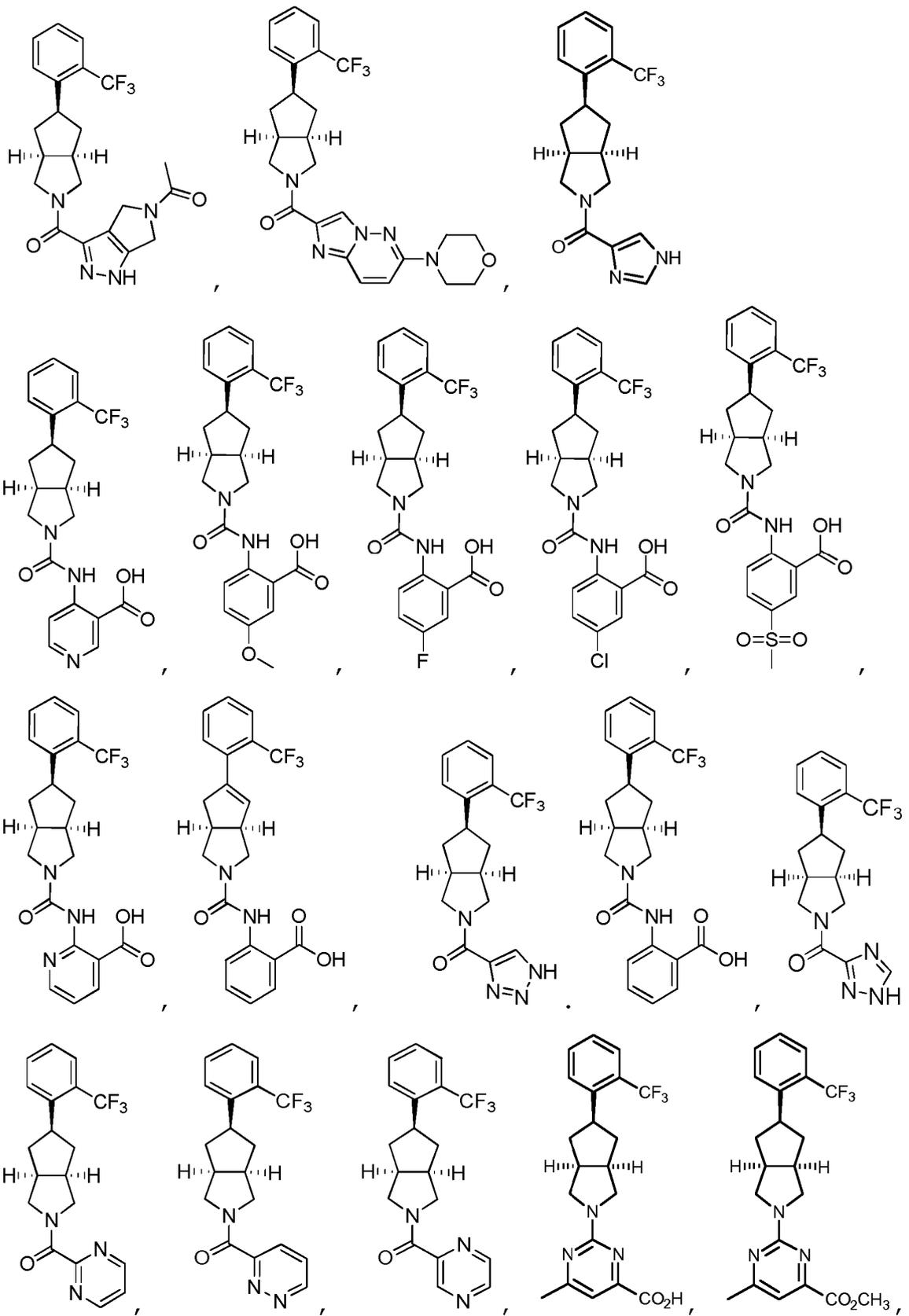
R_5 es CF_3 o *t*-Bu; y

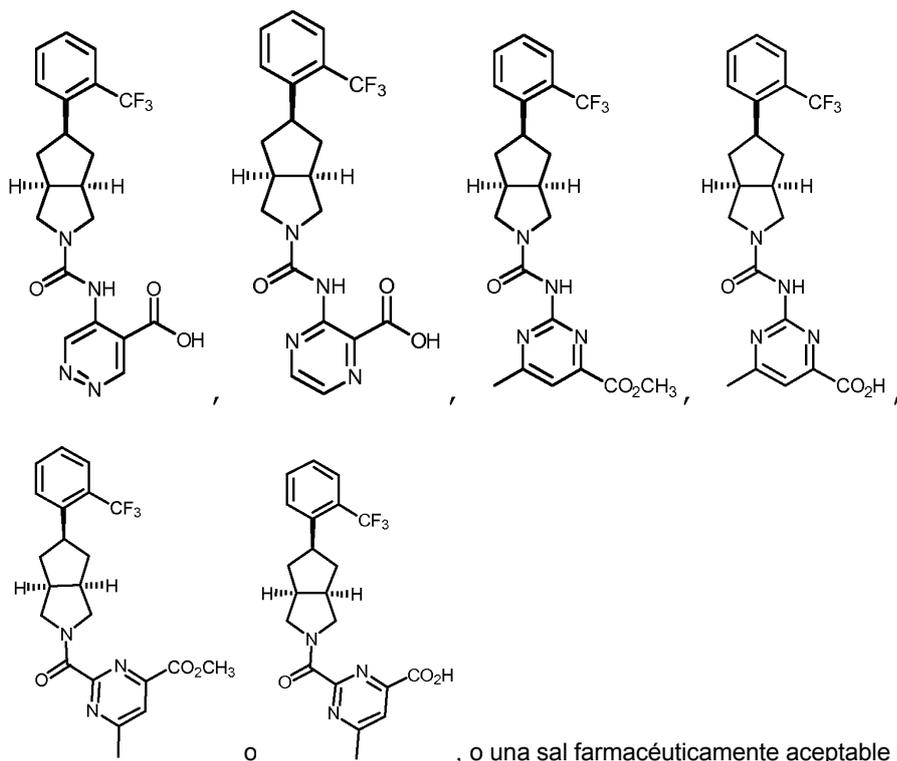
R_6 está ausente.

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:









5 La presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende un compuesto de la presente invención y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La presente invención proporciona un compuesto para su uso como un medicamento; o para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

10 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, la enfermedad se caracteriza además por la degeneración macular mediada por bisretinoides.

En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, la cantidad del compuesto es eficaz para disminuir la concentración en suero de RBP4 en el mamífero.

15 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, la cantidad del compuesto es eficaz para disminuir la concentración retiniana de un bisretinoide en la lipofuscina en el mamífero.

20 En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el bisretinoide es A2B. En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el bisretinoide es isoA2E. En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el bisretinoide es A2-DHP-PE. En realizaciones adicionales descritas, pero no reivindicadas, el bisretinoide es atRAL di-PE.

25 En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es degeneración macular asociada con la edad.

En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la degeneración macular asociada con la edad seca (atrófica).

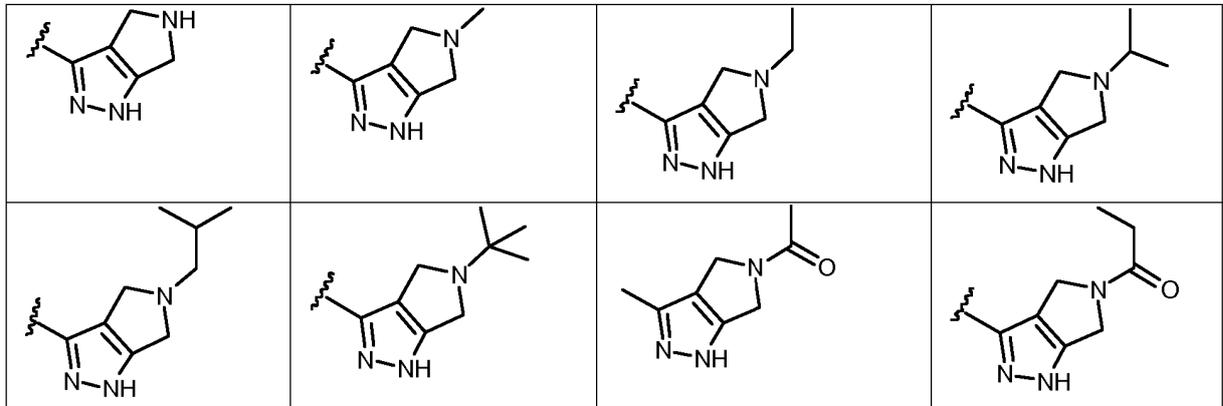
30 En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la enfermedad de Stargardt.

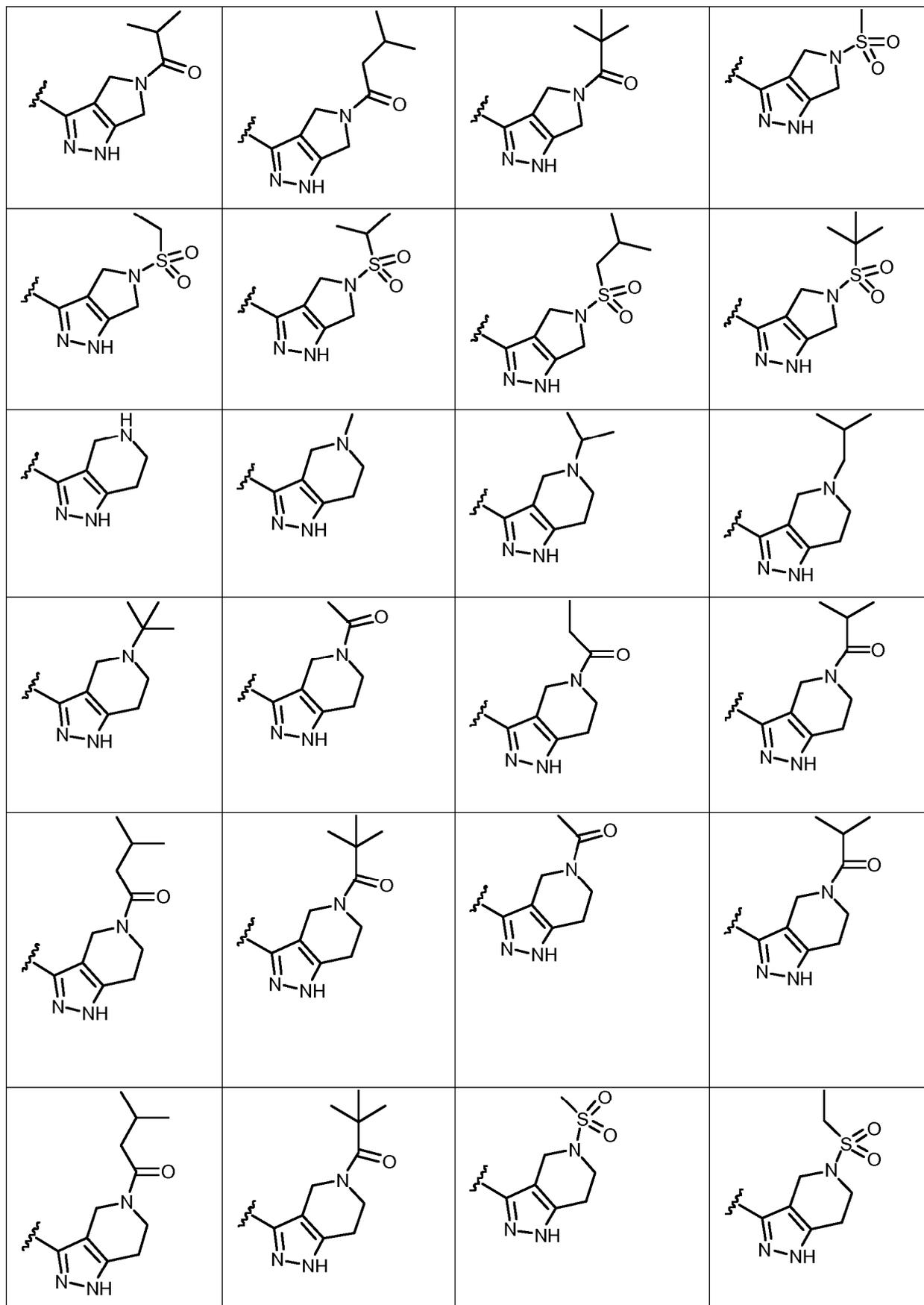
En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la enfermedad de Best.

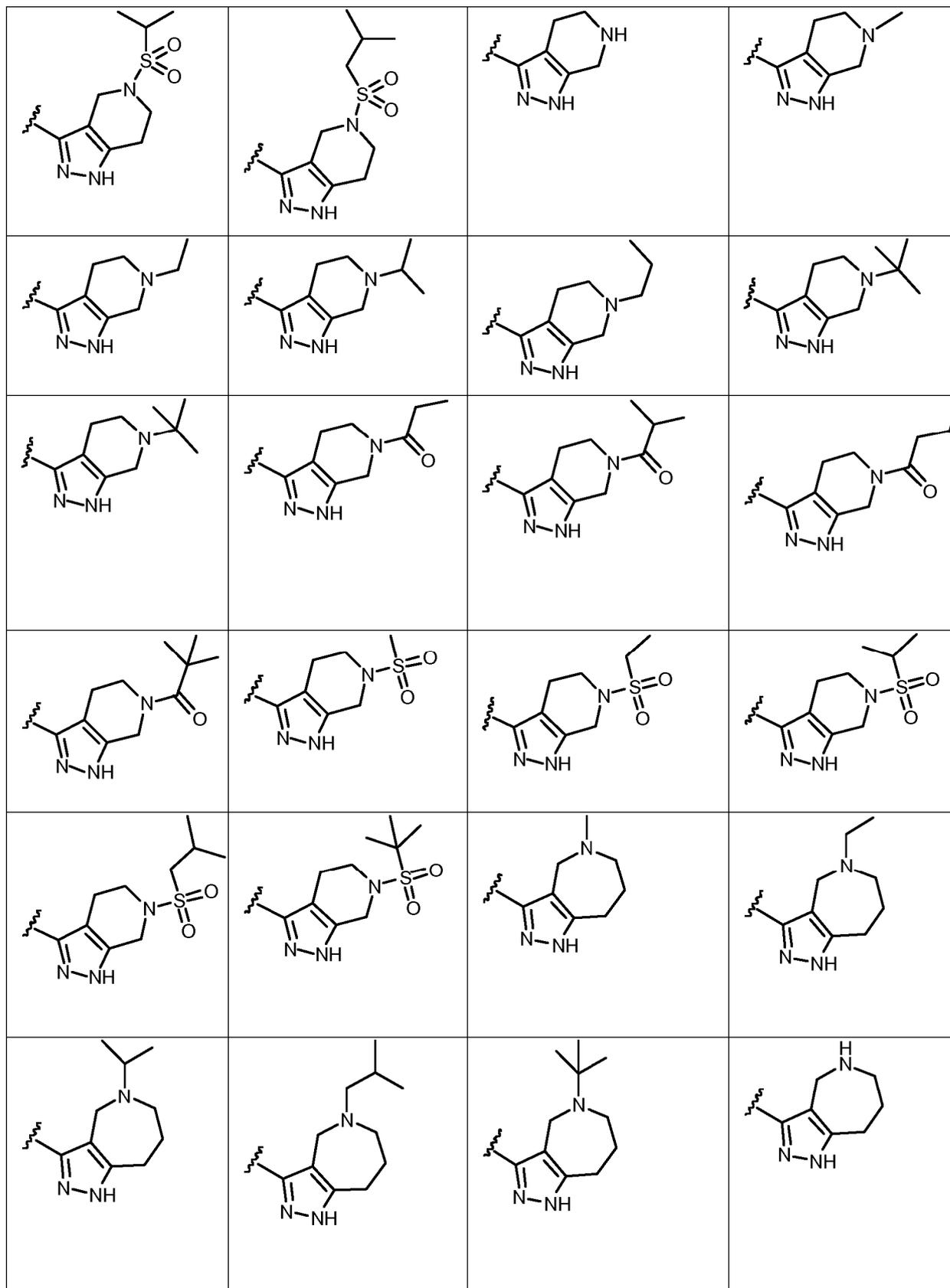
35 En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la maculopatía viteliforme del adulto.

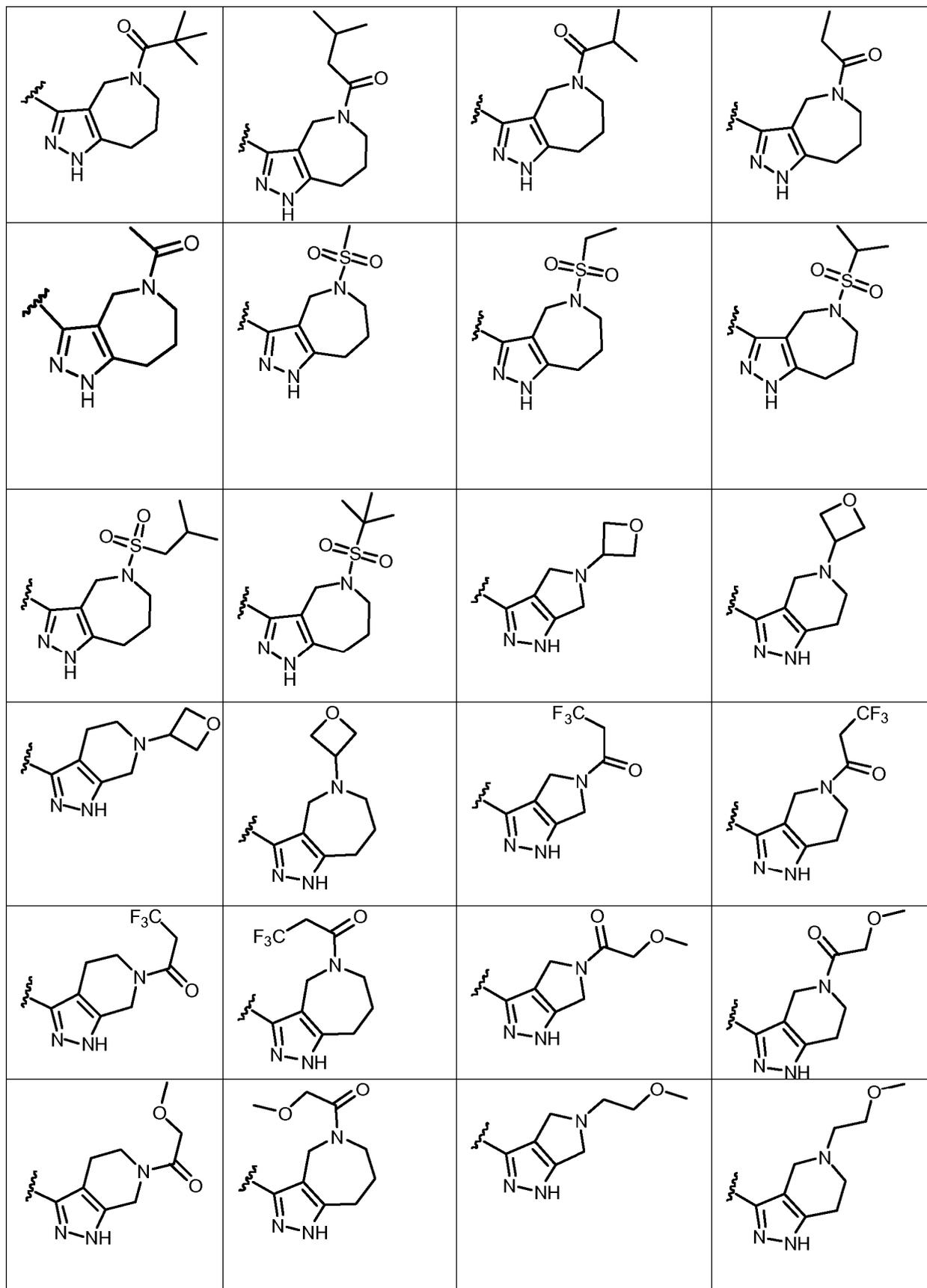
40 En algunas realizaciones, la enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la distrofia macular de tipo Stargardt.

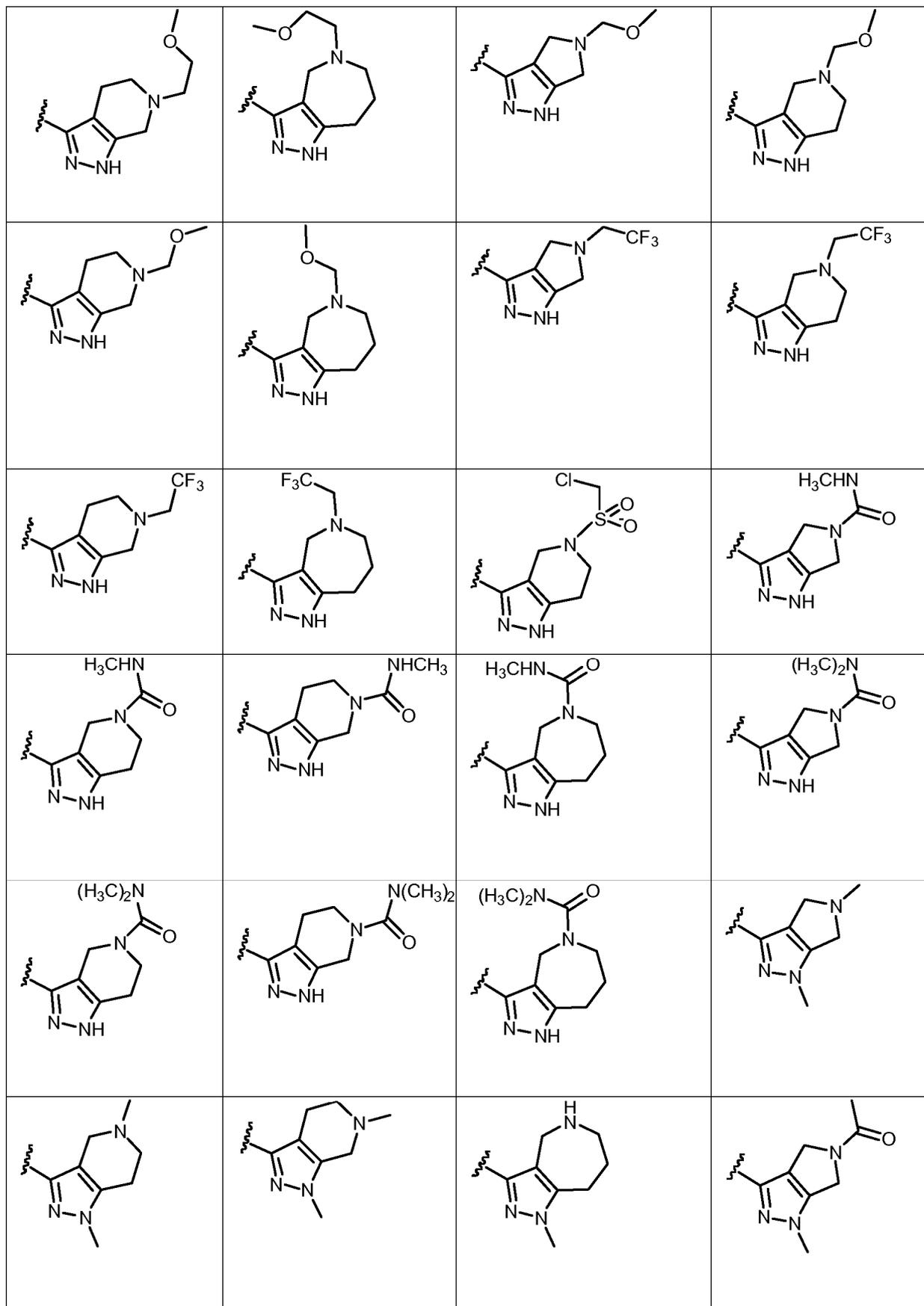
En algunos casos, B tiene la estructura:

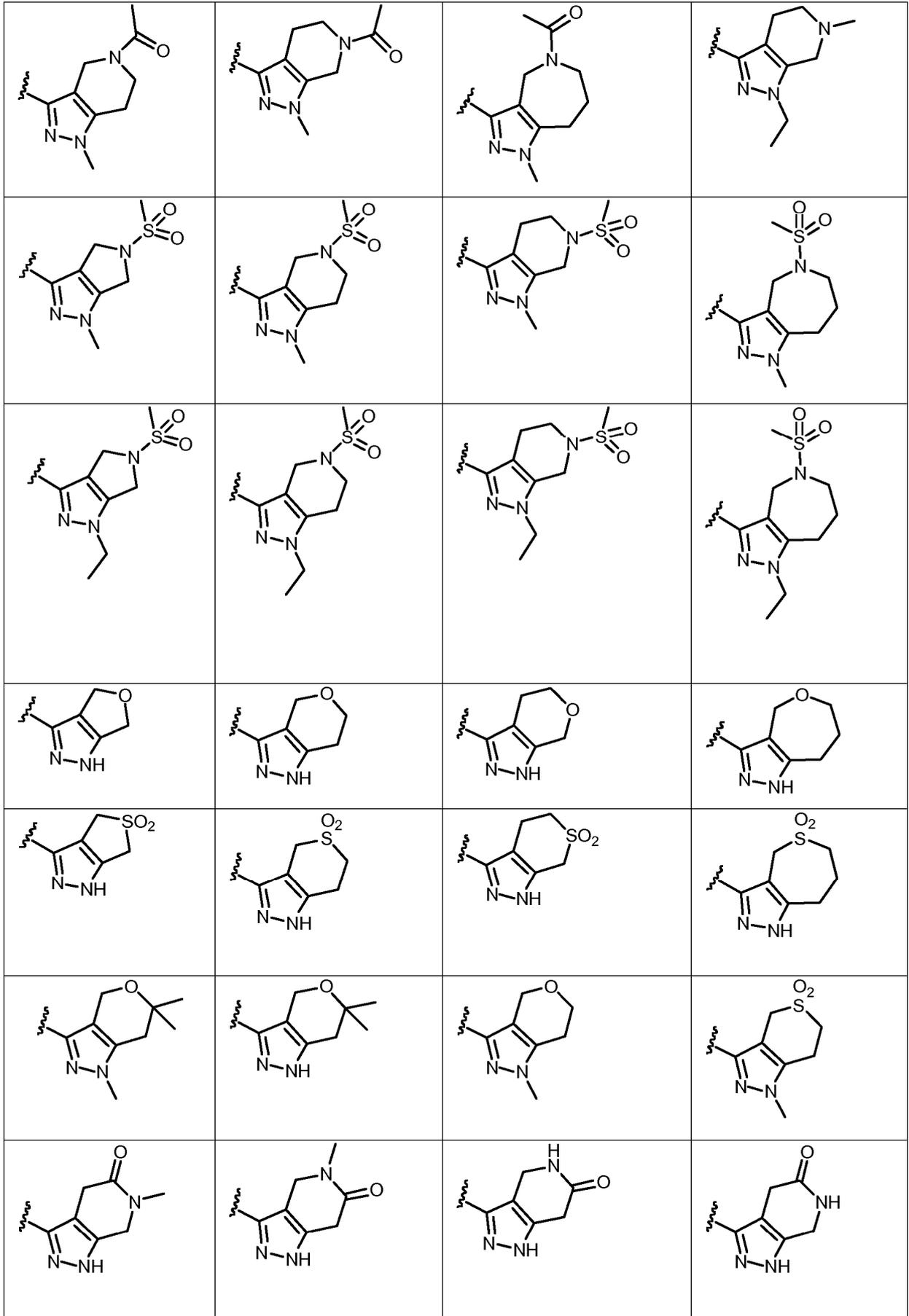


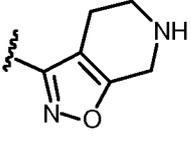
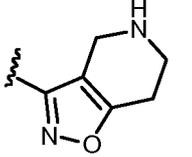
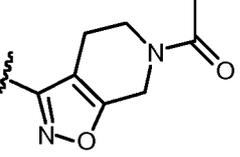
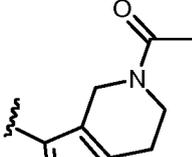
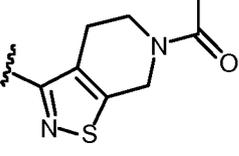
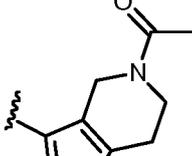
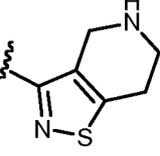
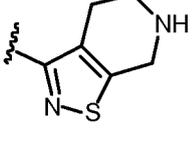
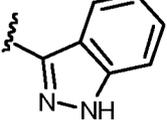
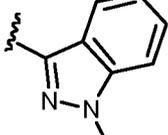
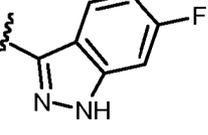
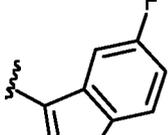
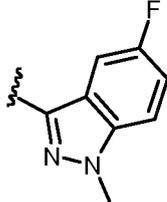
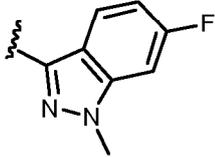
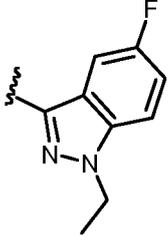
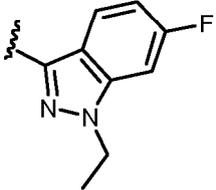
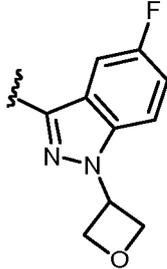
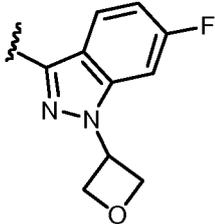
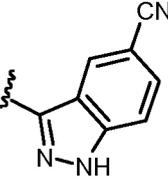
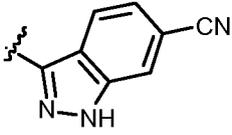
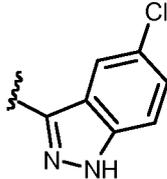
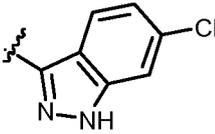
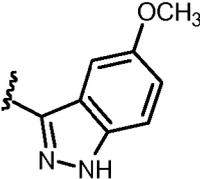
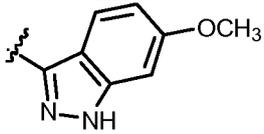


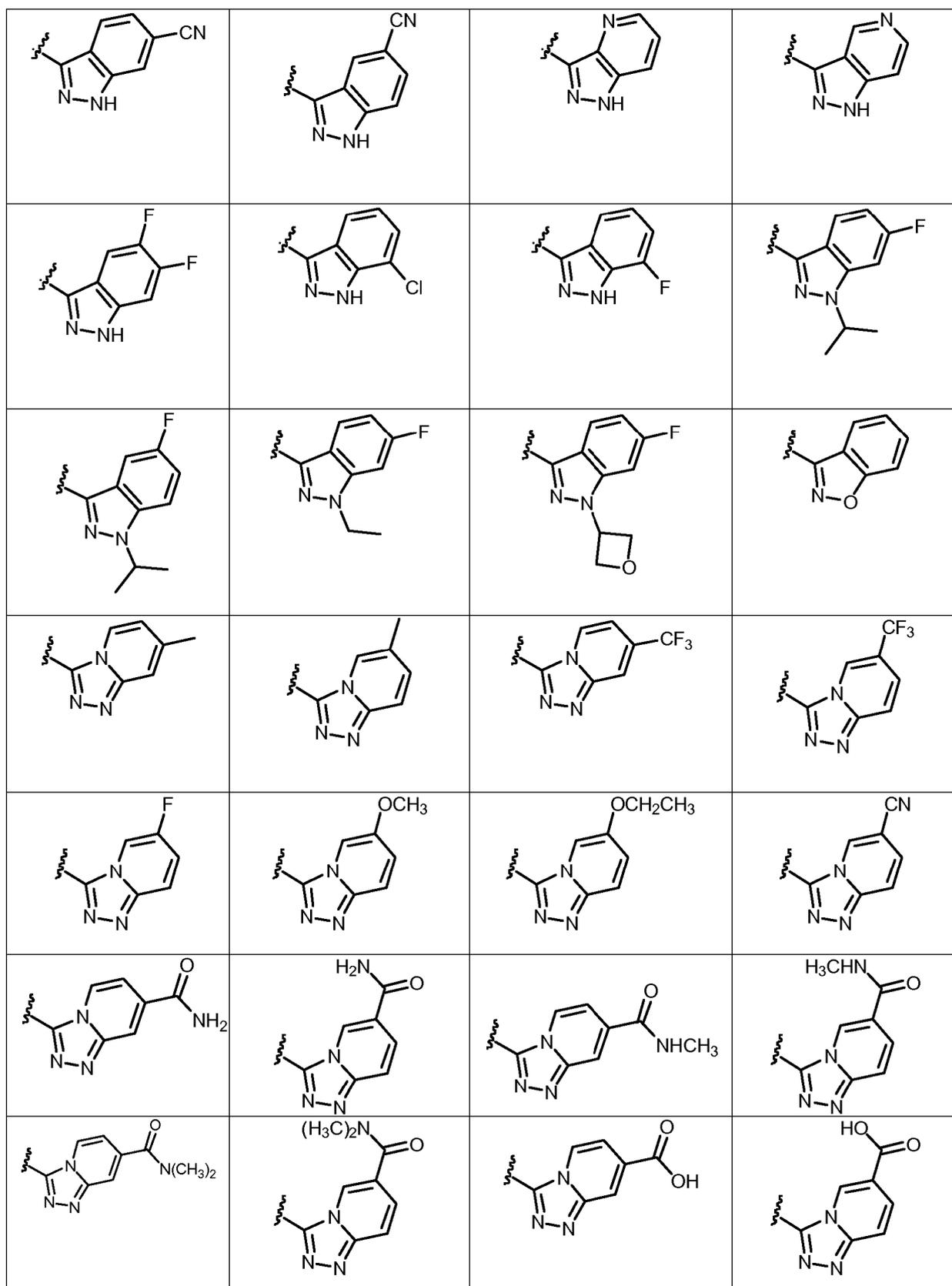


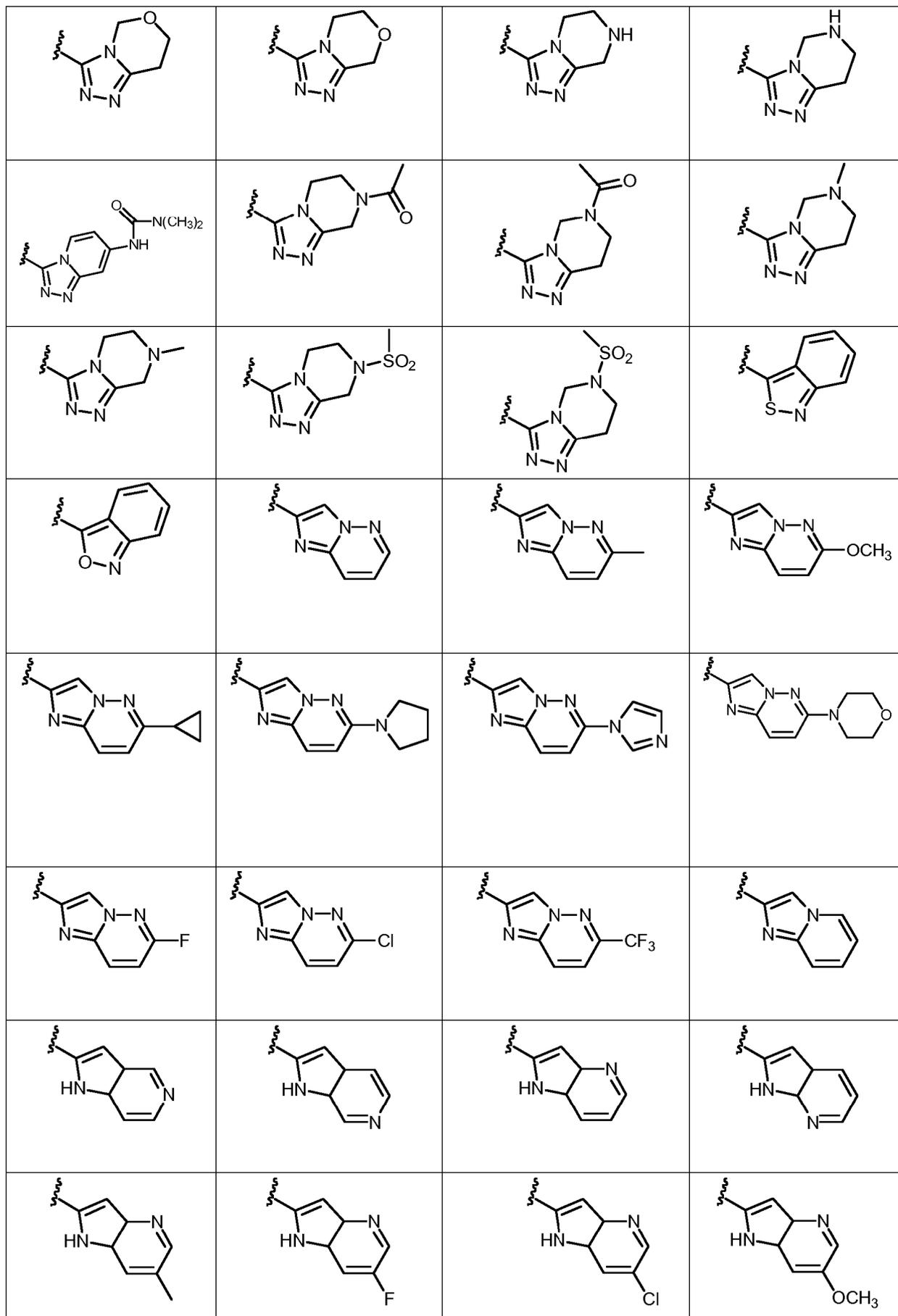


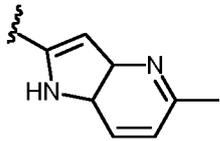
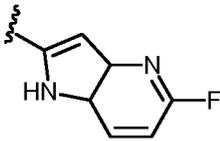
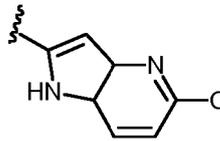
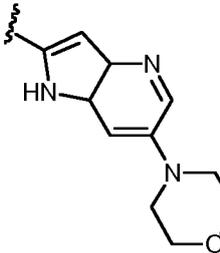
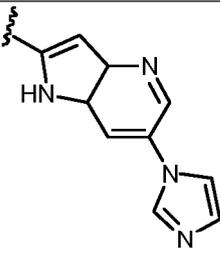
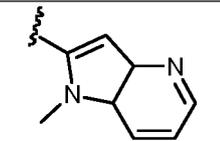
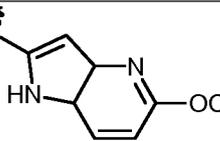
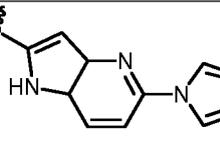
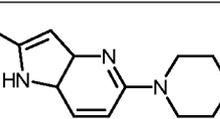
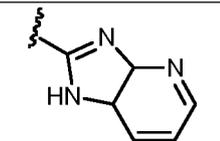
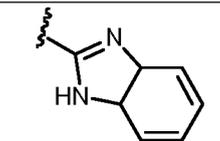
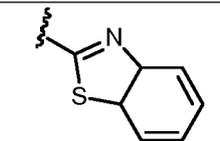
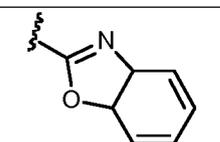
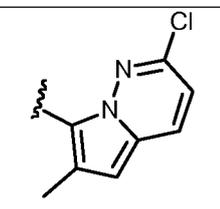
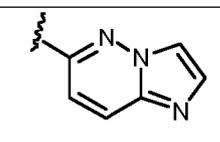
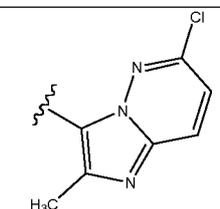
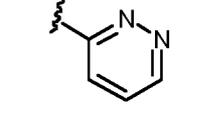
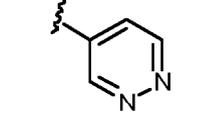
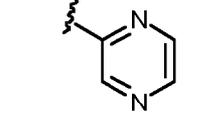
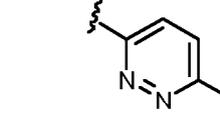
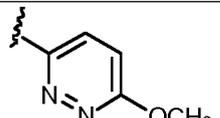
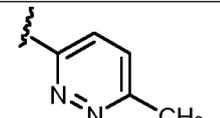
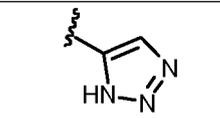
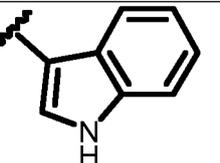
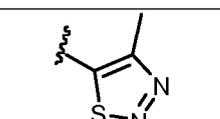
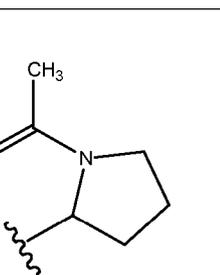
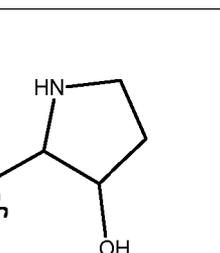
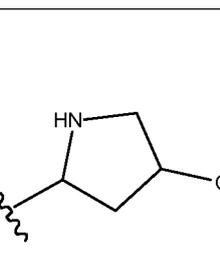


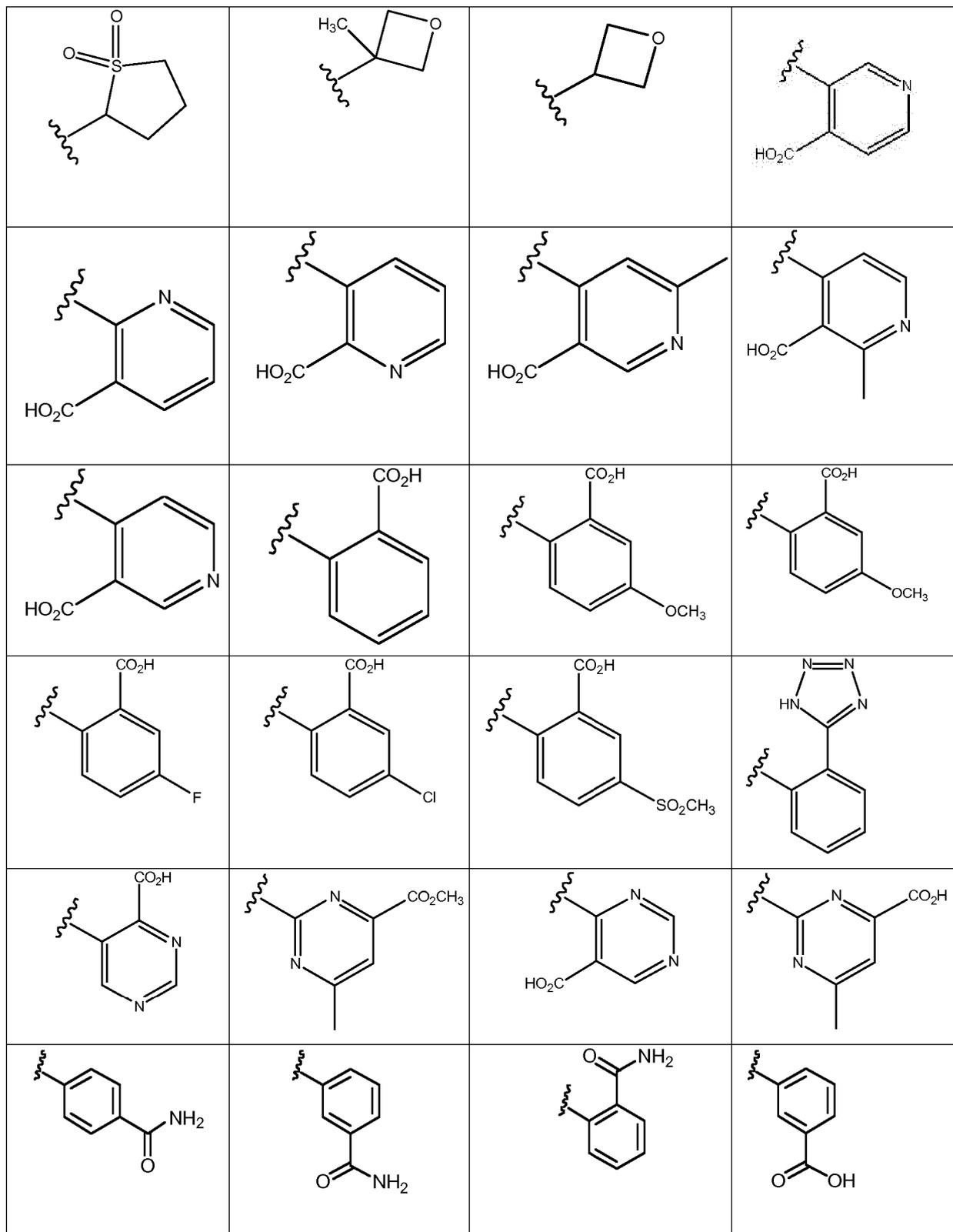


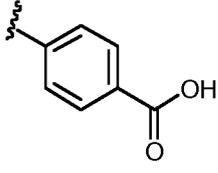
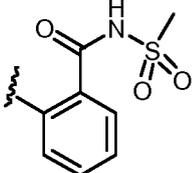
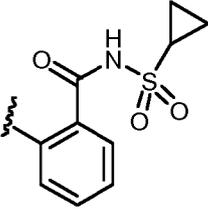
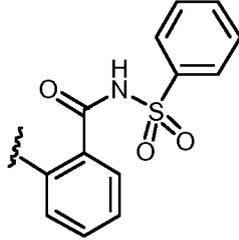
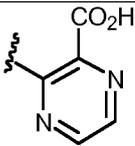
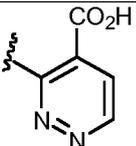
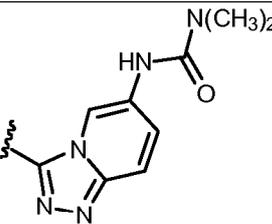
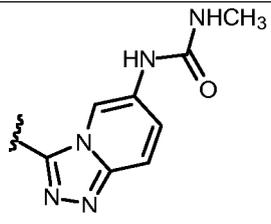
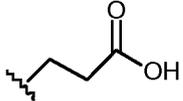
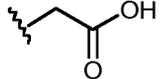
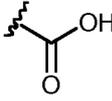
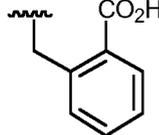
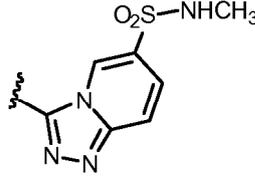
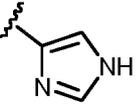
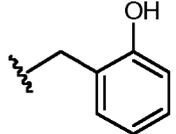
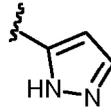
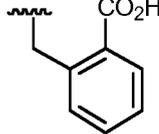
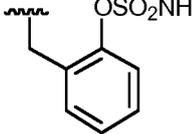
			
			
			
			
			
			



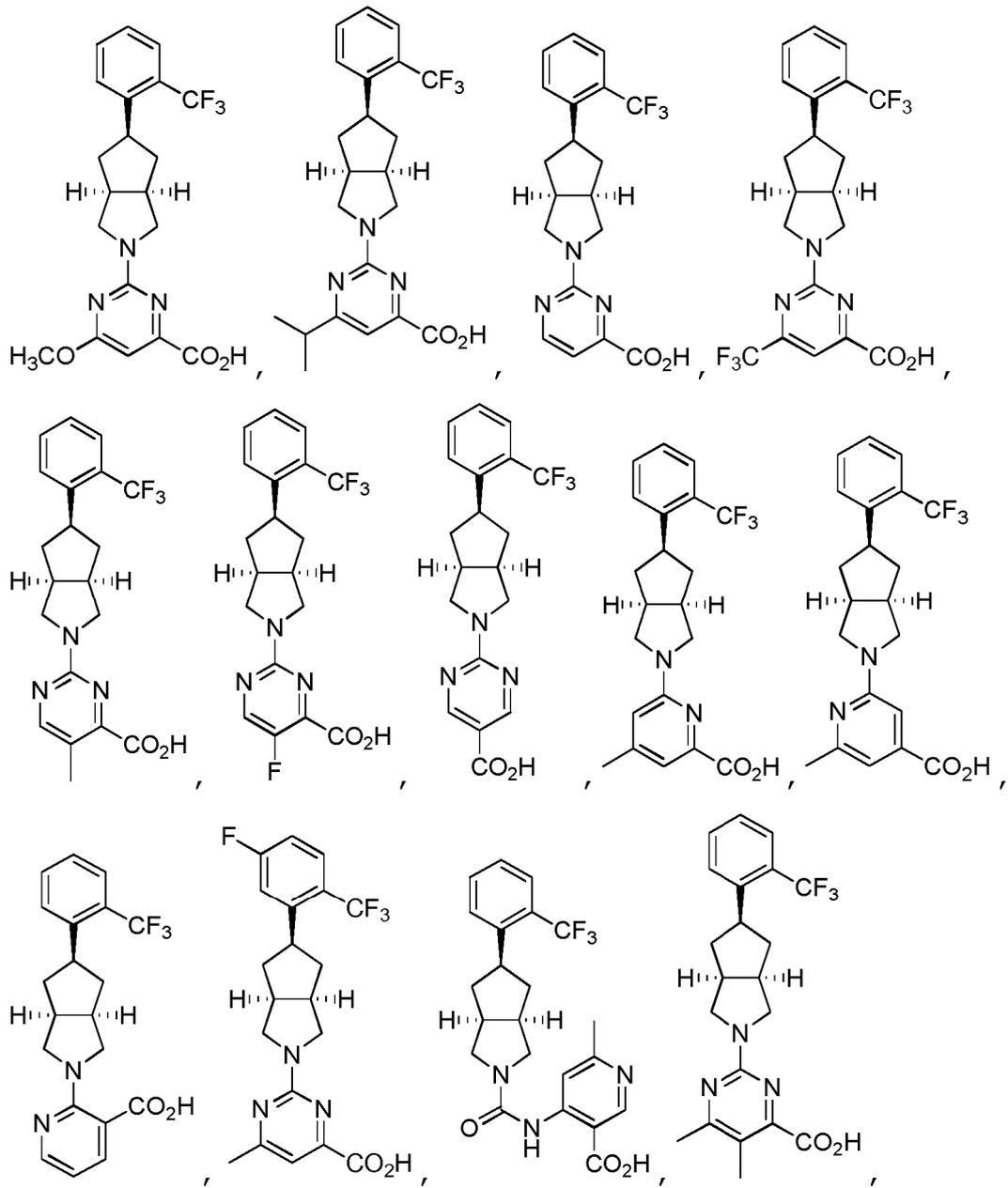




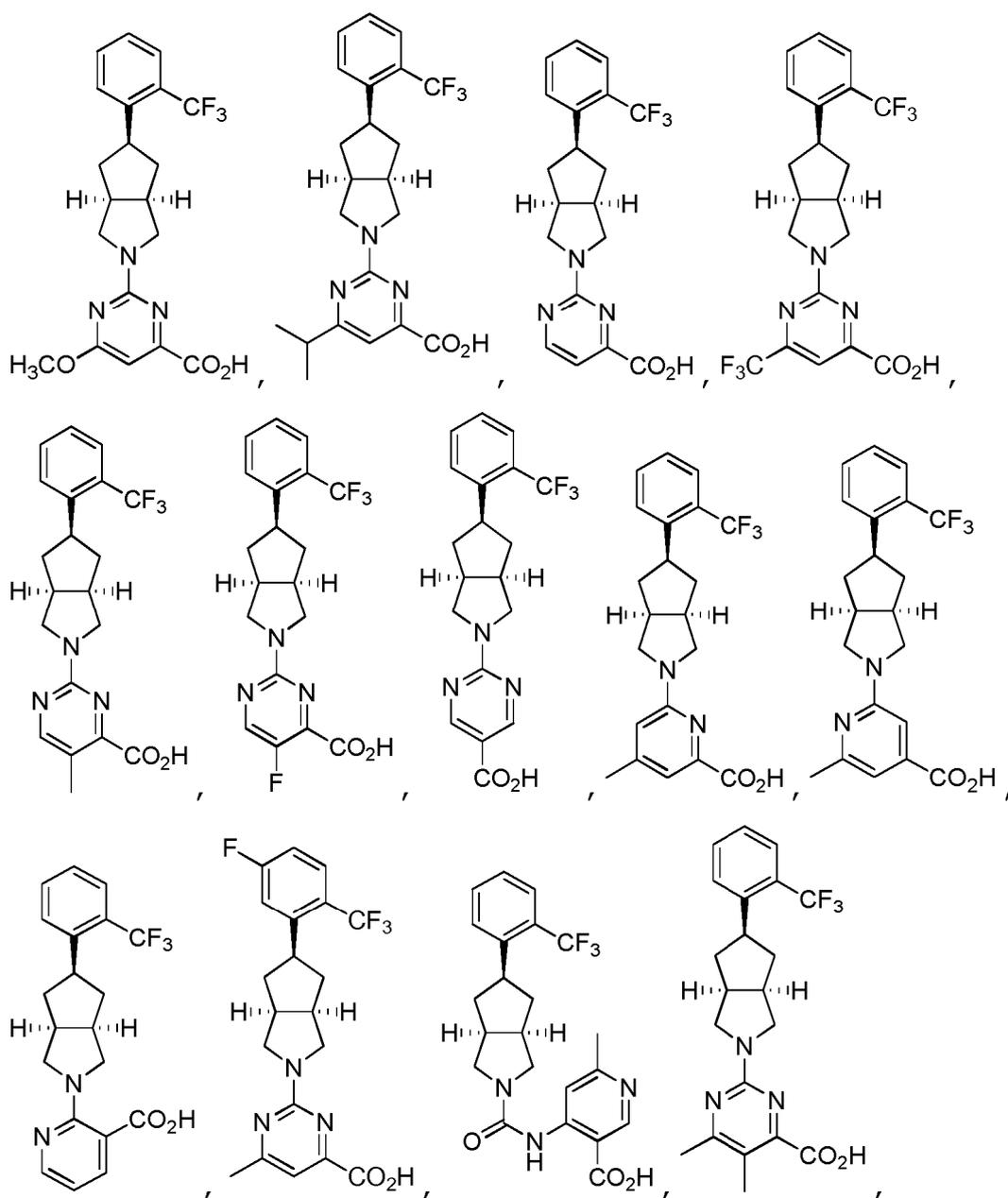
			
			
			
			
			

En algunas realizaciones, el compuesto tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En otras realizaciones descritas, pero no reivindicadas, del uso de la presente invención, el compuesto tiene la estructura:



o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 5 En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular asociada con la edad o la enfermedad de Stargardt. En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular asociada con la edad. En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la degeneración macular asociada con la edad seca (atrófica).
- 10 En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la enfermedad de Stargardt.
- En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la enfermedad de Best.
- En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la maculopatía viteliforme del adulto.
- 15 En algunas realizaciones, la degeneración macular mediada por bisretinoides es la distrofia macular de tipo Stargardt.
- La degeneración macular mediada por bisretinoides puede comprender la acumulación de depósitos de lipofuscina en el epitelio pigmentario de la retina.
- 20

Como se usa en el presente documento, el "bisretinoide lipofuscina" es lipofuscina que contiene un bisretinoide citotóxico. Los bisretinoides citotóxicos incluyen, pero no se limitan necesariamente a, A2E, isoA2E, atRAL di-PE y A2-DHP-PE (Figura 1, 2, y 3).

5 Excepto que se especifique lo contrario, cuando la estructura de un compuesto de la presente invención incluye un átomo de carbono asimétrico, se entiende que el compuesto se produce como un racemato, una mezcla racémica y un enantiómero individual aislado. Todas estas formas isoméricas de estos compuestos se incluyen expresamente en la presente invención. Excepto que se especifique lo contrario, cada carbono estereogénico puede ser de configuración *R* o *S*. Por consiguiente, se ha de entender que los isómeros que surgen de dicha asimetría (por ejemplo, todos los enantiómeros y diastereómeros) están incluidos dentro del alcance de la presente invención, a menos que se indique lo contrario. Dichos isómeros pueden obtenerse en forma sustancialmente pura mediante técnicas de separación clásicas y mediante síntesis controlada estereoquímicamente, tal como se describe en "Enantiomers, Racemates and Resolutions" por J. Jacques, A. Collet y S. Wilen, Pub. John Wiley & Sons, NY, 1981. Por ejemplo, la resolución puede llevarse a cabo mediante cromatografía preparativa en una columna quirál.

15 La presente invención también pretende incluir todos los isótopos de átomos que se producen en los compuestos desvelados en el presente documento. Los isótopos incluyen aquellos átomos que tienen el mismo número atómico, pero diferentes números de masa. A modo de ejemplo general y sin limitación, los isótopos de hidrógeno incluyen tritio y deuterio. Los isótopos de carbono incluyen C-13 y C-14.

20 Se observará que cualquier anotación de un átomo de carbono en las estructuras a lo largo de la presente solicitud, cuando se use sin más anotaciones, pretende representar todos los isótopos de carbono, tales como ¹²C, ¹³C o ¹⁴C. Asimismo, cualquiera de los compuestos que contienen ¹³C o ¹⁴C pueden tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento.

25 También se observará que cualquier anotación de un átomo de hidrógeno en las estructuras a lo largo de la presente solicitud, cuando se use sin más anotaciones, pretende representar todos los isótopos de hidrógeno, tales como ¹H, ²H o ³H. Asimismo, cualquiera de los compuestos que contienen ²H o ³H pueden tener específicamente la estructura de cualquiera de los compuestos desvelados en el presente documento.

30 En general, los compuestos marcados isotópicamente se pueden preparar mediante técnicas convencionales conocidas por los expertos en la materia usando reactivos marcados isotópicamente apropiados en lugar de los reactivos no marcados empleados.

35 El término "sustitución", "sustituido" y "sustituyente" se refiere a un grupo funcional como se ha descrito anteriormente, en el que uno o más enlaces a un átomo de hidrógeno contenido en el mismo están reemplazados por un enlace a átomos que no son de hidrógeno ni de carbono, con la condición de que las valencias normales se mantengan y que la sustitución dé como resultado un compuesto estable. Los grupos sustituidos también incluyen grupos en los que uno o más enlaces a uno o más átomos de carbono o uno o más átomos de hidrógeno están reemplazados por uno o más enlaces, incluyendo dobles o triples enlaces, a un heteroátomo. Los ejemplos de grupos sustituyentes incluyen los grupos funcionales descritos anteriormente y halógenos (es decir, F, Cl, Br y I); grupos alquilo, tales como metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *terc*-butilo y trifluorometilo; hidroxilo; grupos alcoxi, tales como metoxi, etoxi, *n*-propoxi e isopropoxi; grupos ariloxi, tales como fenoxi, arilalquilo, tales como benciloxi fenilmetoxi) y *p*-trifluorometilbenciloxi (4-trifluorometilfenilmetoxi); grupos heteroariloxi; grupos sulfonilo, tales como trifluorometanosulfonilo, metanosulfonilo y *p*-toluenosulfonilo; nitro, nitrosilo; mercapto; grupos sulfanilo, tales como metilsulfanilo, etilsulfanilo y propilsulfanilo; ciano; grupos amino, tales como los grupos amino, metilamino, dimetilamino, etilamino y dietilamino; y carboxilo. Cuando se desvelan o reivindican múltiples restos sustituyentes, el compuesto sustituido puede sustituirse independientemente con uno o más de los restos sustituyentes desvelados o reivindicados, en singular o en plural. Por sustitución independiente, se entiende que los (dos o más) sustituyentes pueden ser iguales o diferentes.

En los compuestos usados en la presente invención, los sustituyentes pueden estar sustituidos o no sustituidos, salvo que se defina específicamente de otra manera.

55 En los compuestos usados en la presente invención, los grupos alquilo, heteroalquilo, monociclo, biciclo, arilo, heteroarilo y heterociclo se pueden sustituir además reemplazando uno o más átomos de hidrógeno por grupos alternativos que no sean hidrógeno. Estos incluyen, pero sin limitación, halo, hidroxilo, mercapto, amino, carboxi, ciano y carbamoilo.

60 Se entiende que los sustituyentes y los patrones de sustitución en los compuestos usados en la presente invención pueden ser seleccionados por un experto en la materia para proporcionar compuestos que sean químicamente estables y que puedan sintetizarse fácilmente mediante técnicas conocidas en la materia a partir de materiales de partida fácilmente obtenibles. Si un sustituyente a su vez está sustituido con más de un grupo, se entiende que estos múltiples grupos pueden estar en el mismo átomo de carbono o en diferentes átomos de carbonos, siempre que produzcan una estructura estable.

65

En la elección de los compuestos usados en la presente invención, un experto habitual en la materia reconocerá que los diversos sustituyentes, es decir, R₁, R₂, etc. deben elegirse de conformidad con los principios bien conocidos de conectividad de la estructura química.

5 Como se usa en el presente documento, "alquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados de cadena lineal y ramificada que tienen el número especificado de átomos de carbono, y pueden estar no sustituidos o sustituidos. Por tanto, se define que C₁-C_n como en "alquilo C₁-C_n" incluye grupos que tienen 1, 2,..., n-1 o n átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada. Por ejemplo, se define que C₁-C₆, como en "alquilo C₁-C₆" incluye grupos que
10 tienen 1, 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono en una disposición lineal o ramificada, y específicamente, incluye metilo, etilo, *n*-propilo, isopropilo, *n*-butilo, *t*-butilo, pentilo y hexilo. A menos que se especifique lo contrario, contiene de uno a diez átomos de carbono. Los grupos alquilo pueden estar no sustituidos o sustituidos con uno o más sustituyentes, que incluyen, pero sin limitación, halógeno, alcoxi, alquiltio, trifluorometilo, difluorometilo, metoxi e hidroxilo.

15 Como se usa en el presente documento, "alquilo C₁-C₄" incluye alquilo C₁-C₄ tanto de cadena lineal como ramificada.

20 Como se usa en el presente documento, "alquenilo" se refiere a un radical hidrocarburo no aromático, lineal o ramificado, que contiene al menos 1 doble enlace entre átomos de carbono, y puede estar presente hasta el número máximo posible de dobles enlaces carbono-carbono no aromáticos, y puede estar sin sustituir o sustituido. Por ejemplo, "alquenilo C₂-C₆" significa un radical alquenilo que tiene 2, 3, 4, 5 o 6 átomos de carbono y hasta 1, 2, 3, 4 o 5 dobles enlaces carbono-carbono respectivamente. Los grupos alquenilo incluyen etenilo, propenilo, butenilo y ciclohexenilo.

25 Como se usa en el presente documento, "heteroalquilo" incluye grupos hidrocarburo alifáticos saturados tanto de cadena lineal como ramificada que tienen al menos 1 heteroátomo dentro de la cadena o ramificación.

30 Como se usa en el presente documento, "cicloalquilo" incluye anillos cíclicos de alcanos de tres a ocho átomos de carbono totales, o cualquier número dentro de este intervalo (es decir, ciclopropilo, ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo, cicloheptilo o ciclooctilo).

35 Como se usa en el presente documento, "heterocicloalquilo" pretende significar un anillo no aromático de 5 a 10 miembros que contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados del grupo que consiste en O, N y S, e incluye grupos bicíclicos. "Heterociclilo", por lo tanto, incluye, pero sin limitación, los siguientes: imidazolilo, piperazinilo, piperidinilo, pirrolidinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, tetrahidropirano, dihidropiperidinilo, tetrahidrotiofenilo y similares. Si el heterociclo contiene nitrógeno, se entiende que los N-óxidos correspondientes del mismo también están englobados por dicha definición.

40 Como se usa en el presente documento, "arilo" pretende significar cualquier anillo de carbono monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático, y puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos de dichos elementos arilo incluyen, pero sin limitación: fenilo, *p*-toluenilo (4-metilfenilo), naftilo, tetrahidro-naftilo, indanilo, fenantrilo, antrilo o acenaftilo. En los casos en los que el sustituyente arilo es bicíclico y un anillo es no aromático, se entiende que la unión es a través del anillo aromático.

45 El término "alquilarilo" se refiere a grupos alquilo como se ha descrito anteriormente en los que uno o más enlaces a hidrógeno contenidos en los mismos están reemplazados por un enlace a un grupo arilo como se ha descrito anteriormente. Se entiende que un grupo "alquilarilo" está conectado a una molécula central a través de un enlace del grupo alquilo y que el grupo arilo actúa como un sustituyente en el grupo alquilo. Los ejemplos de restos arilalquilo incluyen, pero sin limitación, bencil(fenilmetilo), *p*-trifluorometilbencil(4-trifluorometilfenilmetilo), 1-feniletilo, 2-feniletilo, 3-fenilpropilo, 2-fenilpropilo y similares.

50 El término "heteroarilo", como se usa en el presente documento, representa un anillo monocíclico, bicíclico o policíclico estable de hasta 10 átomos en cada anillo, en el que al menos un anillo es aromático y contiene de 1 a 4 heteroátomos seleccionados entre el grupo que consiste en O, N y S. Los grupos heteroarilo aromáticos bicíclicos incluyen, pero sin limitación, anillos de fenilo, piridina, pirimidina o piridizina que están (a) condensados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 6 miembros que tiene un átomo de nitrógeno; (b) condensados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 o 6 miembros que tiene dos átomos de nitrógeno; (c) condensados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un átomo de nitrógeno junto con un átomo de oxígeno o un átomo de azufre; o (d) condensados a un anillo heterocíclico aromático (insaturado) de 5 miembros que tiene un heteroátomo seleccionado entre O, N o S. Los grupos heteroarilo dentro del alcance de dicha definición
55 incluyen, pero sin limitación: benzoimidazolilo, benzofuranilo, benzofurazanilo, benzopirazolilo, benzotriazolilo, benzotiofenilo, benzoxazolilo, carbazolilo, carbolinilo, cinolinilo, furanilo, indolinilo, indolilo, indolazínilo, indazolilo, isobenzofuranilo, isoindolilo, isoquinolilo, isotiazolilo, isoxazolilo, naftiridinilo, oxadiazolilo, oxazolilo, oxazolina, isoxazolina, oxetanilo, piranilo, pirazinilo, pirazolilo, piridazinilo, piridopiridinilo, piridazinilo, piridilo, pirimidilo, pirrolilo, quinazolinilo, quinolilo, quinoxalinilo, tetrazolilo, tetrazolopiridilo, tiadiazolilo, tiazolilo, tienilo, triazolilo, azetidínilo, aziridinilo, 1,4-dioxanilo, hexahidroazepínilo, dihidrobenzoimidazolilo, dihidrobenzofuranilo, dihidrobenzotiofenilo, dihidrobenzoxazolilo, dihidrofuranilo, dihidroimidazolilo, dihidroindolilo, dihidroisooxazolilo, dihidroisotiazolilo,
60 65

dihidrooxadiazolilo, dihidrooxazolilo, dihidropirazinilo, dihidropirazolilo, dihidropiridinilo, dihidropirimidinilo, dihidropirrolilo, dihidroquinolinilo, dihidrotetrazolilo, dihidrotiadiazolilo, dihidrotiazolilo, dihidrotienilo, dihidrotriazolilo, dihidroazetidínilo, metilendioxibenzoílo, tetra-hidrofuranilo, tetrahidrotienilo, acridínilo, carbazolilo, cinolinilo, quinoxalinilo, pirrazolilo, indolilo, benzotriazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, isoxazolilo, isotiazolilo, furanilo, tienilo, benzotienilo, benzofuranilo, quinolinilo, isoquinolinilo, oxazolilo, isoxazolilo, indolilo, pirazinilo, piridazinilo, piridinilo, pirimidínilo, pirrolilo, tetra-hidroquinolina. En los casos en los que el sustituyente heteroarilo es bicíclico y un anillo es no aromático o no contiene heteroátomos, se entiende que la unión es a través del anillo aromático o a través del anillo que contiene heteroátomos, respectivamente. Si el heteroarilo contiene átomos de nitrógeno, se entiende que los N-óxidos correspondientes del mismo también están englobados por dicha definición.

Como se usa en el presente documento, "monociclo" incluye cualquier anillo de carbono policíclico estable de hasta 10 átomos, y puede estar no sustituido o sustituido. Los ejemplos de dichos elementos de monociclo no aromático incluyen, pero sin limitación: ciclobutilo, ciclopentilo, ciclohexilo y cicloheptilo. Los ejemplos de dichos elementos de monociclo aromático incluyen, pero sin limitación: fenilo. Como se usa en el presente documento, "heteromonociclo" incluye cualquier monociclo que contiene al menos un heteroátomo.

Como se usa en el presente documento, "biciclo" incluye cualquier anillo de carbono policíclico estable de hasta 10 átomos que está condensado a un anillo de carbono policíclico de hasta 10 átomos, estando cada anillo independientemente sustituido o no sustituido. Los ejemplos de dichos elementos de biciclo no aromático incluyen, pero sin limitación: decahidronaftaleno. Los ejemplos de dichos elementos de biciclo aromático incluyen, pero sin limitación: naftaleno. Como se usa en el presente documento, "heterobiciclo" incluye cualquier biciclo que contiene al menos un heteroátomo.

El término "fenilo" pretende significar un anillo aromático de seis miembros que contiene seis átomos de carbono, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "bencilo" pretende indicar un metileno unido directamente a un anillo de benceno. El grupo bencilo es un grupo metilo en el que un átomo de hidrógeno está reemplazado por un grupo fenilo y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "piridina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 5 átomos de carbono y 1 átomo de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "pirimidina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno, en el que los dos átomos de nitrógeno están separados por un átomo de carbono y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "piridazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno, en el que los dos átomos de nitrógeno son adyacentes entre sí, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "pirazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 4 átomos de carbono y 2 átomos de nitrógeno, en el que los dos átomos de nitrógeno están separados por dos átomos de carbono, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "pirrolidina" pretende significar un anillo de cinco miembros no aromático que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "triazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene dos átomos de carbono y tres átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "imidazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "tiadiazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene dos átomos de carbono, dos átomos de nitrógeno y un átomo de azufre, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "pirazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros que contiene tres átomos de carbono y dos átomos de nitrógeno, en el que los átomos de nitrógeno son adyacentes entre sí, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "triazina" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de seis miembros que contiene 3 átomos de carbono y 3 átomos de nitrógeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

El término "indol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros condensado a un anillo de fenilo, conteniendo el anillo de cinco miembros 1 átomo de nitrógeno directamente unido al anillo de fenilo.

El término "bencimidazol" pretende significar un heteroarilo que tiene un anillo de cinco miembros condensado a un anillo de fenilo, conteniendo el anillo de cinco miembros 2 átomos de nitrógeno unidos directamente al anillo de fenilo.

- 5 El término "oxatano" pretende significar un anillo de cuatro miembros no aromático que contiene tres átomos de carbono y un átomo de oxígeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

10 El término "sulfolano" pretende significar un anillo no aromático de cinco miembros que contiene cuatro átomos de carbono y un átomo de azufre, en el que el átomo de azufre está doblemente unido a dos átomos de oxígeno, y cualquier derivado sustituido del mismo.

15 Los compuestos usados en la presente invención se pueden preparar mediante técnicas bien conocidas en síntesis orgánica y que son familiares para un experto en la materia. Sin embargo, estas pueden no ser el único medio para sintetizar u obtener los compuestos deseados.

20 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas descritas en "Vogel's Textbook of Practical Organic Chemistry", A. I. Vogel, A. R. Tatchell, B. S., Furnis, A. J., Hannaford, P. W. G. Smith, (Prentice Hall) 5ª Edición (1996), y "March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure", Michael B. Smith, Jerry March, (Wiley-Interscience) 5ª Edición (2007). Sin embargo, estas pueden no ser el único medio para sintetizar u obtener los compuestos deseados.

25 Los compuestos de la presente invención pueden prepararse mediante técnicas descritas en el presente documento. Los métodos sintéticos usados para preparar los Ejemplos 1-46 se pueden usar para preparar los compuestos de octahidrociclopentapirroles adicionales que se describen en el presente documento.

30 Los diversos grupos R unidos a los anillos aromáticos de los compuestos desvelados en el presente documento pueden añadirse a los anillos mediante procedimientos convencionales, por ejemplo, los expuestos en "Advanced Organic Chemistry: Part B: Reaction and Synthesis", Francis Carey y Richard Sundberg, (Springer) 5ª edición. (2007).

Otro aspecto de la invención comprende un compuesto de la presente invención en forma de composición farmacéutica.

35 Como se usa en el presente documento, la expresión "agente farmacéuticamente activo" significa cualquier sustancia o compuesto adecuado para la administración a un sujeto y que proporciona actividad biológica u otro efecto directo en el tratamiento, la cura, la mitigación, el diagnóstico o la prevención de la enfermedad, o que afecta a la estructura o a cualquier función del sujeto. Los agentes farmacéuticamente activos incluyen, pero sin limitación, las sustancias y los compuestos descritos en "the Physicians' Desk Reference" (PDR Network, LLC; 64ª edición; 15 de noviembre de 2009) y "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations" (Departamento estadounidense de sanidad y servicios sociales, 30ª edición, 2010). Los agentes farmacéuticamente activos que tienen grupos colgantes de ácido carboxílico pueden modificarse de acuerdo con la presente invención usando reacciones de esterificación convencionales, y métodos fácilmente obtenibles y conocidos por los expertos en la materia de la síntesis química. Cuando un agente farmacéuticamente activo no posee un grupo de ácido carboxílico, el experto en la materia podrá diseñar e incorporar un grupo de ácido carboxílico al agente farmacéuticamente activo, en el que la esterificación puede llevarse a cabo posteriormente siempre que la modificación no interfiera con la actividad ni con el efecto biológico del agente farmacéuticamente activo.

50 Los compuestos de la presente invención pueden estar en forma de sal. Como se usa en el presente documento, una "sal" es una sal de los presentes compuestos que se ha modificado produciendo sales ácidas o básicas de los compuestos. En el caso de los compuestos usados para tratar una enfermedad, la sal es farmacéuticamente aceptable. Los ejemplos de sales farmacéuticamente aceptables incluyen, pero sin limitación, sales de ácido minerales u orgánicas de restos básicos tales como aminas; sales alcalinas u orgánicas de restos ácidos tales como fenoles. Las sales se pueden preparar usando un ácido orgánico o inorgánico. Dichas sales de ácido son cloruros, bromuros, sulfatos, nitratos, fosfatos, sulfonatos, formiatos, tartratos, maleatos, malatos, citratos, benzoatos, salicilatos, ascorbatos y similares. Las sales de fenolato son las sales de metales alcalinotérreos, sodio, potasio o litio. La expresión "sal farmacéuticamente aceptable", en este sentido, se refiere a las sales de adición de ácido o de base inorgánicas y orgánicas, relativamente no tóxicas, de los compuestos de la presente invención. Estas sales pueden prepararse *in situ* durante el aislamiento y la purificación finales de los compuestos de la invención, o haciendo reaccionar por separado un compuesto purificado de la invención en su forma de base libre o de ácido libre con una base o un ácido orgánico o inorgánico adecuado, y aislando la sal así formada. Las sales representativas incluyen las sales bromhidrato, clorhidrato, sulfato, bisulfato, fosfato, nitrato, acetato, valerato, oleato, palmitato, estearato, laurato, benzoato, lactato, fosfato, tosilato, citrato, maleato, fumarato, succinato, tartrato, naftilato, mesilato, glucoheptonato, lactobionato y laurilsulfonato, y similares. (Véanse, por ejemplo, Berge *et al.* (1977) "Pharmaceutical Salts", *J. Pharm. Sci.* 66:1-19).

65 Se contempla una sal o una sal farmacéuticamente aceptable para todos los compuestos desvelados en el presente

documento.

Como se usa en el presente documento, "tratar" significa prevenir, ralentizar, detener o invertir la progresión de una enfermedad o infección. El tratamiento también puede significar la mejora de uno o más síntomas de una enfermedad o infección.

Los compuestos de la presente invención se pueden administrar en diversas formas, incluyendo las detalladas en el presente documento. El tratamiento con el compuesto puede ser un componente de una terapia de combinación o una terapia adjunta, es decir, el sujeto o paciente que necesita el fármaco se trata con o recibe otro fármaco dado para la enfermedad junto con uno o más de los presentes compuestos. Esta terapia de combinación puede ser una terapia secuencial en la que el paciente se trata primero con un fármaco y luego con el otro, o los dos fármacos se administran simultáneamente. Estos pueden administrarse independientemente por la misma vía, o por dos o más vías de administración diferentes dependiendo de las formas farmacéuticas empleadas.

Como se usa en el presente documento, un "vehículo farmacéuticamente aceptable" es un disolvente, agente o vehículo de suspensión farmacéuticamente aceptable, para administrar los presentes compuestos al animal o al ser humano. El vehículo puede ser líquido o sólido, y se selecciona teniendo en cuenta la forma de administración planificada. Los liposomas también son un vehículo farmacéuticamente aceptable.

La dosis de los compuestos administrados en el tratamiento variará dependiendo de factores tales como las características farmacodinámicas de un agente quimioterapéutico específico, y su modo y vía de administración; la edad, el sexo, la tasa metabólica, la eficiencia de absorción, la salud y el peso del receptor; la naturaleza y el alcance de los síntomas; el tipo de tratamiento concurrente que se esté administrando; la frecuencia del tratamiento con; y el efecto terapéutico deseado.

Una unidad de dosificación de los compuestos usados en el método de la presente invención puede comprender un solo compuesto o mezclas del mismo con agentes adicionales. Los compuestos se pueden administrar en formas farmacéuticas orales tales como comprimidos, cápsulas, píldoras, polvos, gránulos, elixires, tinturas, suspensiones, jarabes y emulsiones. Los compuestos también pueden administrarse en forma intravenosa (bolo o infusión), intraperitoneal, subcutánea o intramuscular, o introducirse directamente, por ejemplo, mediante inyección, aplicación tópica u otros métodos, en o sobre un sitio de infección, usando todas formas farmacéuticas bien conocidas por los expertos en la materia farmacéutica.

Los compuestos usados en la presente invención pueden administrarse mezclados con diluyentes, agentes de liberación prolongada, excipientes o vehículos farmacéuticamente adecuados (denominados en conjunto en el presente documento vehículo farmacéuticamente aceptable) seleccionados adecuadamente con respecto a la forma de administración prevista y en consonancia con las prácticas farmacéuticas convencionales. La unidad estará en una forma adecuada para la administración oral, rectal, tópica, intravenosa, o de inyección directa o parenteral. Los compuestos se pueden administrar solos o mezclados con un vehículo farmacéuticamente aceptable. Este vehículo puede ser sólido o líquido, y el tipo de vehículo, en general, se selecciona en función del tipo de administración que se esté usando. El agente activo se puede administrar conjuntamente en forma de un comprimido o una cápsula, un liposoma, como un polvo aglomerado o en forma líquida. Los ejemplos de vehículos sólidos adecuados incluyen lactosa, sacarosa, gelatina y agar. Las cápsulas o los comprimidos pueden formularse fácilmente, y pueden fabricarse más fáciles de tragar o masticar; otras formas sólidas incluyen gránulos y polvos a granel. Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, diluyentes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes de fusión adecuados. Los ejemplos de formas farmacéuticas líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas farmacéuticas líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión adecuados. Las formas farmacéuticas orales contienen opcionalmente aromatizantes y agentes colorantes. Las formas parenteral e intravenosa también pueden incluir minerales y otros materiales para que sean compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración escogido.

Las técnicas y composiciones para fabricar formas farmacéuticas útiles en la presente invención se describen en las siguientes referencias: "7 Modern Pharmaceuticals", Capítulos 9 y 10 (Banker & Rhodes, Editores, 1979); "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets" (Lieberman *et al.*, 1981); Ansel, "Introduction to Pharmaceutical Dosage Forms", 2ª Edición (1976); "Remington's Pharmaceutical Sciences", 17ª ed. (Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985); "Advances in Pharmaceutical Sciences" (David Ganderton, Trevor Jones, Eds., 1992); "Advances in Pharmaceutical Sciences", Vol. 7. (David Ganderton, Trevor Jones, James McGinity, Eds., 1995); "Aqueous Polymeric Coatings for Pharmaceutical Dosage Forms" (*Drugs and the Pharmaceutical Sciences*, Serie 36 (James McGinity, Ed., 1989); "Pharmaceutical Particulate Carriers: Therapeutic Applications: Drugs and the Pharmaceutical Sciences", Vol 61 (Alain Rolland, Ed., 1993); "Drug Delivery to the Gastrointestinal Tract" (Ellis Horwood Books in the Biological Sciences. Series in Pharmaceutical Technology; J. G. Hardy, S. S. Davis, Clive G. Wilson, Eds.); "Modern Pharmaceuticals Drugs and the Pharmaceutical Sciences", Vol 40 (Gilbert S. Banker, Christopher T. Rhodes, Eds.).

Los comprimidos pueden contener aglutinantes, lubricantes, agentes disgregantes, agentes colorantes, agentes aromatizantes, agentes inductores del flujo y agentes de fusión adecuados. Por ejemplo, Para la administración oral en la forma farmacéutica de un comprimido o una cápsula, el componente de fármaco activo se puede combinar con un vehículo inerte, oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable tal como lactosa, gelatina, agar, almidón, sacarosa, glucosa, metilcelulosa, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, manitol, sorbitol y similares. Los aglutinantes adecuados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales tales como glucosa o beta-lactosa, edulcorantes de maíz, gomas naturales y sintéticas, tales como goma arábica, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras y similares. Los lubricantes usados en estas formas farmacéuticas incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y similares. Los disgregantes incluyen, sin limitación, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma de xantano y similares.

Los compuestos usados en la presente invención también pueden administrarse en forma de sistemas de administración de liposomas, tales como vesículas unilaminares pequeñas, vesículas unilaminares grandes y vesículas multilaminares. Los liposomas pueden formarse a partir de una diversidad de fosfolípidos, tales como colesterol, estearilamina o fosfatidilcolinas. Los compuestos pueden administrarse como componentes de emulsiones dirigidas a tejidos.

Los compuestos usados en la presente invención también se pueden acoplar a polímeros solubles como vehículos farmacéuticos direccionables o como un profármaco. Dichos polímeros incluyen polivinilpirrolidona, copolímero de pirano, polihidroxiilpropilmetacrilamida-fenol, polihidroxiethylaspartamidafenol u óxido de polietileno-polilisina sustituido con restos palmitoílo. Asimismo, los compuestos pueden acoplarse a una clase de polímeros biodegradables útiles para lograr una liberación controlada de un fármaco, por ejemplo, ácido poliláctico, ácido poliglicólico, copolímeros de ácido poliláctico y poliglicólico, poliépsilon caprolactona, ácido polihidroxi-butírico, poliortoésteres, poliacetales, polihidropiranos, policianoacilatos y copolímeros de bloque de hidrogeles reticulados o anfipáticos.

Las cápsulas de gelatina pueden contener los compuestos principios activos y vehículos en polvo, tales como lactosa, almidón, derivados de celulosa, estearato de magnesio, ácido esteárico y similares. Para elaborar comprimidos compactados pueden usarse diluyentes similares. Tanto los comprimidos como las cápsulas pueden fabricarse como productos de liberación inmediata o como productos de liberación sostenida para proporcionar la liberación continua de la medicación durante un período de horas. Los comprimidos pueden estar recubiertos de azúcar o recubiertos de una película para enmascarar cualquier sabor desagradable y proteger al comprimido de la atmósfera, o pueden estar recubiertos de forma gastrorresistente para la desintegración selectiva en el tracto intestinal.

Para la administración oral en forma farmacéutica líquida, los componentes farmacológicos orales se combinan con cualquier vehículo inerte oral, no tóxico, farmacéuticamente aceptable, tal como etanol, glicerol, agua y similares. Los ejemplos de formas farmacéuticas líquidas adecuadas incluyen soluciones o suspensiones en agua, grasas y aceites farmacéuticamente aceptables, alcoholes u otros disolventes orgánicos, incluyendo ésteres, emulsiones, jarabes o elixires, suspensiones, soluciones y/o suspensiones reconstituidas a partir de gránulos no efervescentes y preparaciones efervescentes reconstituidas a partir de gránulos efervescentes. Dichas formas farmacéuticas líquidas pueden contener, por ejemplo, disolventes adecuados, conservantes, agentes emulsionantes, agentes de suspensión, diluyentes, edulcorantes, espesantes y agentes de fusión.

Las formas farmacéuticas líquidas para la administración oral pueden contener colorantes y saborizantes para aumentar la aceptación del paciente. En general, el agua, un aceite adecuado, solución salina, solución acuosa de dextrosa (glucosa), y soluciones de azúcares relacionados y glicoles tales como propilenglicol o polietilenglicoles son vehículos adecuados para las soluciones parenterales. Las soluciones para la administración parenteral pueden contener una sal hidrosoluble del principio activo, agentes estabilizantes adecuados y, si es necesario, sustancias tamponantes. Los agentes antioxidantes tales como el bisulfito de sodio, el sulfito de sodio o el ácido ascórbico, bien solos o combinados, son agentes estabilizantes adecuados. También se usan ácido cítrico y sus sales, y EDTA sódico. Además, las soluciones parenterales pueden contener conservantes, tales como cloruro de benzalconio, metil- o propilparabeno, y clorobutanol. Los vehículos adecuados se describen en "Remington's Pharmaceutical Sciences", Mack Publishing Company, un texto de referencia convencional en este campo.

Los compuestos usados en la presente invención también se pueden administrar en forma intranasal mediante el uso de vehículos intranasales adecuados, o mediante vías transdérmicas, usando aquellas formas de parches cutáneos transdérmicos bien conocidos por los expertos en la materia. Para la administración en forma de un sistema de administración transdérmico, la administración de la dosis, en general, será continua en lugar de intermitente durante toda la pauta posológica.

Las formas parenteral e intravenosa también pueden incluir minerales y otros materiales para que sean compatibles con el tipo de inyección o sistema de administración escogido.

Cada realización desvelada en el presente documento se contempla como aplicable a cada una de las otras realizaciones desveladas. Por tanto, todas las combinaciones de los diversos elementos descritos en el presente

documento están dentro del alcance de la invención.

La presente invención se entenderá mejor por referencia a los siguientes detalles experimentales, pero los expertos en la materia apreciarán fácilmente que los experimentos específicos detallados son solo ilustrativos de la invención como se describe de manera más completa en las reivindicaciones que figuran más adelante.

Detalles experimentales

Materiales y procedimientos

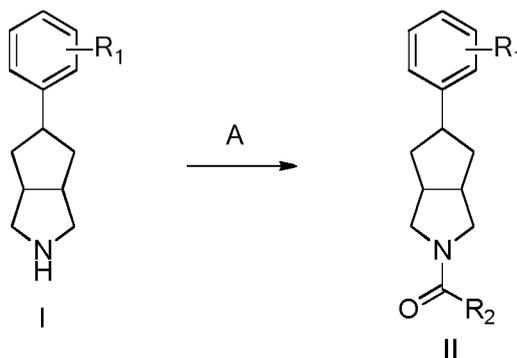
Ensayo de TR-FRET para determinar la interacción de HBP4-TTR inducida por el retinol

La unión de un antagonista de RBP4 deseado desplaza al retinol e induce un obstáculo para la interacción de RBP4-TTR, produciendo una reducción de la señal de FRET (Figura 7). En este ensayo, se usaron MBP-RBP4 expresados en bacterias y TTR sin marcar. Para su uso en el ensayo de TR-FRET, se expresó el fragmento de RBP4 humana marcado con proteína de unión a maltosa (MBP) (aminoácidos 19-201) en la cepa de *E. coli* Gold(DE3)pLysS (Stratagene) usando el vector pMAL-c4x. Tras la lisis celular, se purificó RBP4 recombinante a partir de la fracción soluble usando el sistema de FPLC ACTA (GE Healthcare) dotado de la columna MBP Trap HP de 5 ml. La TTR humana sin marcar se adquirió en Calbiochem. La TTR sin marcar se marcó directamente con criptato de Eu^{3+} -NHS usando el kit de marcaje de criptato de HTRF de CisBio siguiendo las recomendaciones del fabricante. El ensayo de HTRF se realizó en placas de 384 pocillos blancos de bajo volumen (Greiner-Bio) en un volumen de ensayo final de 16 μl por pocillo. El tampón de reacción contenía Tris-HCl 10 mM a pH 7,5, DTT 1 mM, NP-40 al 0,05 %, Prionex al 0,05 %, glicerol al 6 % y KF 400 mM. Cada reacción contenía MBP-RBP4 60 nM y TTR-Eu 2 nM junto con 26,7 nM de anticuerpo anti-MBP conjugado con d2 (Cisbio). La valoración de los compuestos de ensayo del presente ensayo se realizó en presencia de retinol 1 μM . Todas las reacciones se ensamblaron a oscuras con luz roja tenue y se incubaron durante la noche a + 4 °C envueltas en papel de aluminio. La señal de TR-FRET se midió en el lector de placas multimodo SpectraMax M5e (dispositivo molecular). La fluorescencia se excitó a 337 nm y se tomaron dos lecturas por pocillo: Lectura 1 para la transferencia de energía temporizada de Eu (K) a d2 (excitación a 337 nm, emisión a 668 nm, retardo del recuento de 75 microsegundos, ventana de recuento de 100 microsegundos) y Lectura 2 para la fluorescencia temporizada de Eu (K) (excitación a 337 nm, emisión a 620 nm, retardo del recuento de 400 microsegundos, ventana de recuento de 400 microsegundos). La señal de TR-FRET se expresó como la relación de intensidad de fluorescencia: Flu665/Flu620 x 10.000.

Ensayo de unión a RBP4 de proximidad por centelleo

La RBP4 humana sin marcar purificada de la orina de pacientes con proteinuria tubular se adquirió en Fitzgerald Industries International. Se biotiniló usando el kit de biotinilación EZ-Link Sulfo-NHS-LC de Pierce siguiendo las recomendaciones del fabricante. Se realizaron experimentos de unión en placas de 96 pocillos (OptiPlate, PerkinElmer) en un volumen final de ensayo de 100 μl por pocillo en tampón SPA (1 x PBS, pH 7,4, EDTA 1 mM, BSA al 0,1 %, CHAPS al 0,5 %). La mezcla de reacción contenía ^3H -Retinol 10 nM (48,7 Ci/mmol; PerkinElmer), 0,3 mg/pocillo de perlas de estreptavidina-PVT, RBP4 biotinilado 50 nM y un compuesto de ensayo. La unión inespecífica se determinó en presencia de 20 μM de retinol no marcado. La mezcla de reacción se ensambló a oscuras bajo una tenue luz roja. Las placas se sellaron con cinta transparente (TopSeal-A: microplaca de 96 pocillos, PerkinElmer), se envolvieron en papel de aluminio y se dejaron equilibrar durante 6 horas a temperatura ambiente, seguido de una incubación durante la noche a +4 °C. Los recuentos radiactivos se midieron usando un contador TopCount NXT (Packard Instrument Company).

Procedimientos generales para la preparación de 3.3.0 amida de octahidrociclopenta[c]pirrol II



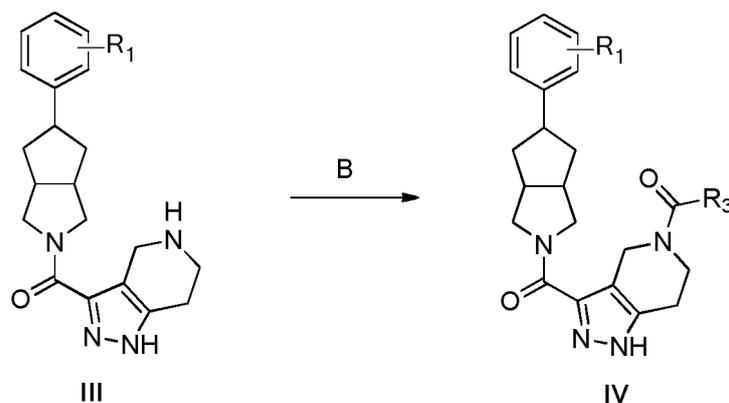
Condiciones: A1) ácido carboxílico, HBTU, Et_3N , DMF; A2) ácido carboxílico, EDCI, HOBt, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, DMF; A3) cloruro de ácido, Et_3N , CH_2Cl_2 .

Procedimiento general (PG-A1) para la formación de carboxamidas: Se agitó una mezcla de amina I (1 equiv.), el ácido carboxílico deseado (1 equiv.), trietilamina (Et₃N) (3 equiv.) y hexafluoro-fosfato de 2-(1*H*-benzotriazol-1-il)-1,1,3,3-tetrametiluronio (HBTU) (1,5 equiv.) en DMF (0,25 M) a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de fase normal en columna sobre gel de sílice (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando la carboxamida II deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

Procedimiento general (PG-A2) para la formación de carboxamidas: Se agitó una mezcla de amina I (1 equiv.), el ácido carboxílico deseado (1 equiv.), *N,N*-diisopropiletilamina (*i*-Pr₂NEt) (3 equiv.), 1-etil-3-(3-dimetilaminutosopropil)carbodiimida (EDCI) (1,5 equiv.) e hidroxibenzotriazol (HOBt) (1,5 equiv.) en DMF (0,25 M) a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de fase normal en columna sobre gel de sílice (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando la carboxamida II deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

Procedimiento general (PG-A3) para la formación de carboxamidas: Se agitó una mezcla de amina I (1 equiv.), Et₃N (3 equiv.) y cloruro de ácido (1 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. Se lavó la mezcla con H₂O, salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las carboxamidas II deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

Procedimientos generales para la preparación de carboxamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)metanona IV



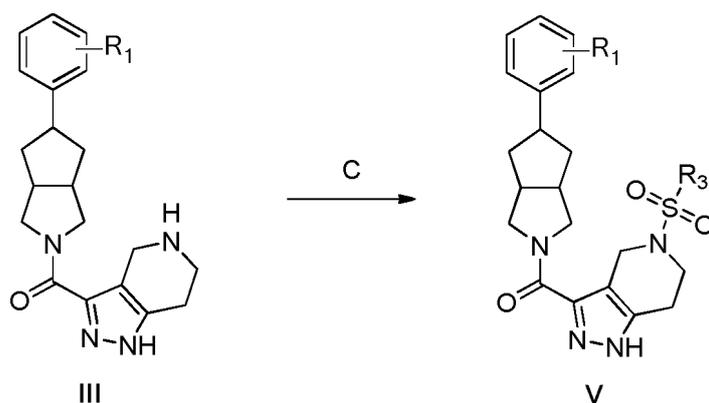
35

Condiciones: B) cloruro de ácido, Et₃N, CH₂Cl₂.

Procedimiento general (PG-B) para la formación de carboxamidas: Se agitó una mezcla de amina III (1 equiv.), el cloruro de ácido deseado (1 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las carboxamidas IV deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

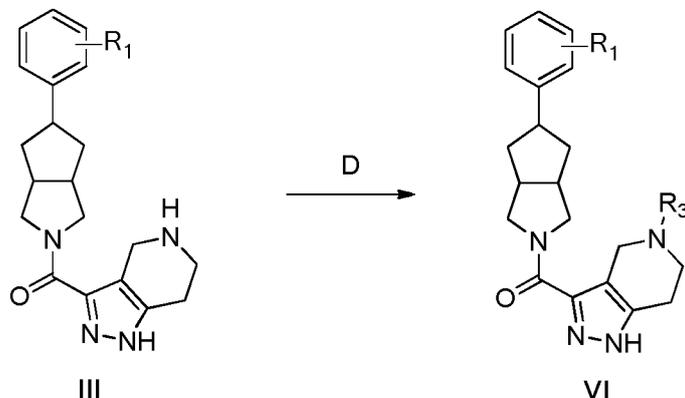
Procedimientos generales para la preparación de sulfonamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)metanona V

50



Condiciones: C) cloruro de sulfonilo, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂.

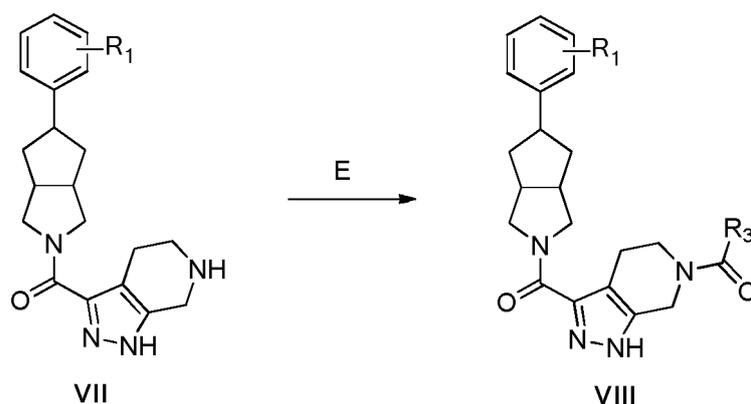
- 5 **Procedimiento general (PG (PG-C) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina III (1 equiv.), el cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv.) e *i*-Pr₂NEt (3 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las sulfonamidas V deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.
- 10
- 15 **Procedimientos generales para la preparación de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il)metanonas VI alquiladas**



20 Condiciones: D) aldehído o cetona, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂.

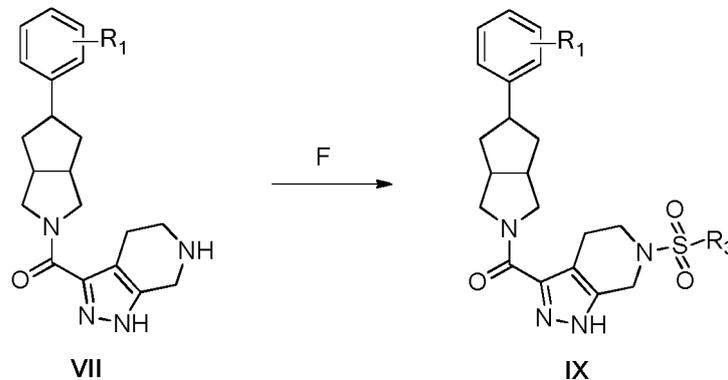
- Procedimiento general (PG-D) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina III (1 equiv.), el aldehído o la cetona deseado (1,5 equiv.) y HOAc (6 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto, se le añadió triacetoxiborohidruro sódico (NaBH(OAc)₃), y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. Se diluyó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y a 90:9:1 mezcla de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las aminas VI deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.
- 25
- 30

Procedimientos generales para la preparación de carboxamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanona VIII



Condiciones: E) cloruro de ácido, Et₃N, CH₂Cl₂.

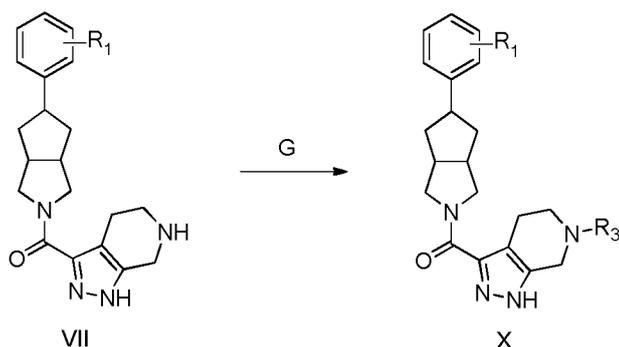
- 5 **Procedimiento general (PG-E) para la formación de carboxamidas:** Se agitó una mezcla de amina **VII** (1 equiv.), el cloruro de ácido deseado (1 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las carboxamidas **VIII** deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.
- 10
- 15 **Procedimientos generales para la preparación de sulfonamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanona IX**



- 20 Condiciones: F) cloruro de sulfonilo, *i*-Pr₂NEt, CH₂Cl₂.

- Procedimiento general (PG-F) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina **VII** (1 equiv.), el cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv.) y *i*-Pr₂NEt (3 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las sulfonamidas **IX** deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.
- 25
- 30

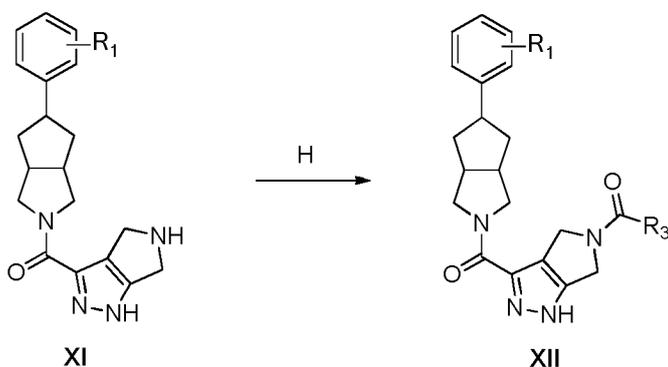
Procedimientos generales para la preparación de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)metanonas X alquiladas



Condiciones: G) aldehído o cetona, NaBH(OAc)₃, CH₂Cl₂.

- 5 **Procedimiento general (PG-G) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina VII (1 equiv.), el aldehído o la cetona deseado (1,5 equiv.) y HOAc (6 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto, se le añadió NaBH(OAc)₃, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. Se diluyó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO₃ y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y a 90:9:1 mezcla de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando la amina X deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

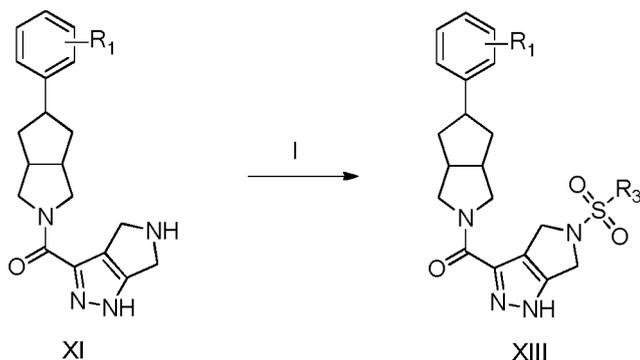
- 15 **Procedimientos generales para la preparación de carboxamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-yl)pirazol-3-il)metanona XII**



- 20 Condiciones: H) cloruro de ácido, Et₃N, CH₂Cl₂.

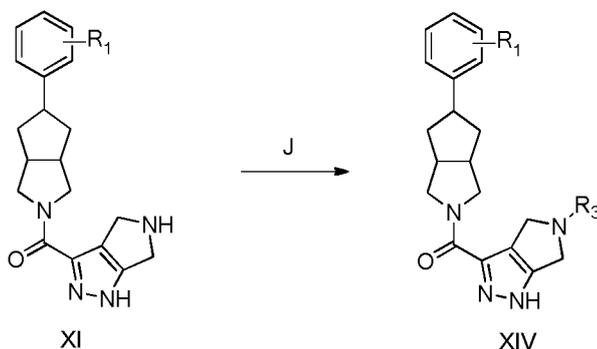
- 25 **Procedimiento general (PG-H) para la formación de carboxamidas:** Se agitó una mezcla de amina XI (1 equiv.), el cloruro de ácido deseado (1 equiv.) y Et₃N (3 equiv.) en CH₂Cl₂ (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando las carboxamidas XII deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

- 30 **Procedimientos generales para la preparación de sulfonamidas de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-yl)pirazol-3-il)metanona XIII**



Condiciones: I) cloruro de sulfonilo, $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$, CH_2Cl_2 .

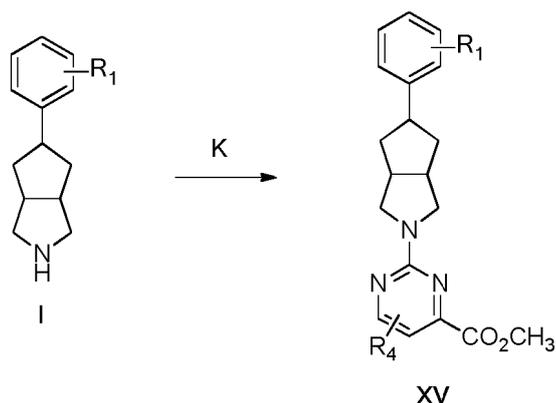
- 5 **Procedimiento general (PG-I) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina **XI** (1 equiv.), el cloruro de sulfonilo deseado (1 equiv.) y $i\text{-Pr}_2\text{NEt}$ (3 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,25 M) de 0 °C a la temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H_2O y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH_2Cl_2 y una mezcla a 90:9:1 de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH_3CN y H_2O), proporcionando las sulfonamidas **XIII** deseadas. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ^1H y mediante análisis de masas.
- 10
- 15 **Procedimientos generales para la preparación de (5-fenilhexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)(1,4,5,6-tetrahidropirrol-3-il)metanonas XIV alquiladas**



- 20 Condiciones: J) aldehído o cetona, $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, CH_2Cl_2 .

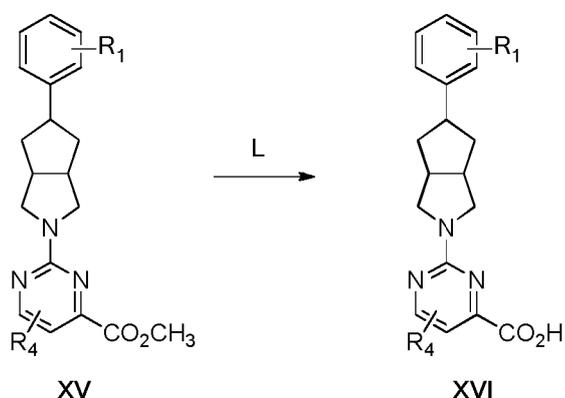
- Procedimiento general (PG-J) para la formación de sulfonamidas:** Se agitó una mezcla de amina **XI** (1 equiv.), el aldehído o la cetona deseado (1,5 equiv.) y HOAc (6 equiv.) en CH_2Cl_2 (0,25 M) durante 16 horas a temperatura ambiente. A esto, se le añadió $\text{NaBH}(\text{OAc})_3$, y se agitó la mezcla a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. Se diluyó la mezcla con solución acuosa saturada de NaHCO_3 y se extrajo con CH_2Cl_2 . Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H_2O , salmuera, se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH_2Cl_2 y a 90:9:1 mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{CH}_3\text{OH}/\text{NH}_4\text{OH}$ concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH_3CN y H_2O), proporcionando la amina **XIV** deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ^1H y mediante análisis de masas.
- 25
- 30

Procedimientos generales para la preparación de 3.3.0 2-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidina-4-carboxilato metílico XV



Condiciones: K1) Et₃N, DMF

- 5 **Procedimiento general (PG-K1) para la formación de 2-aminopirimidina:** Se agitó una mezcla de amina I (1 equiv.), el 2-cloropirimidina-4-carboxilato metílico deseado (1 equiv.), y trietilamina (Et₃N) (3 equiv.) en DMF (0,25 M) a 60 °C hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. La mezcla se diluyó con H₂O y se extrajo con EtOAc. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y una mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando la carboxamida **XV** deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.
- 10
- 15 **Procedimientos generales para la preparación de 3.3.0 ácido 2-(hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidina-4-carboxílico XVI**



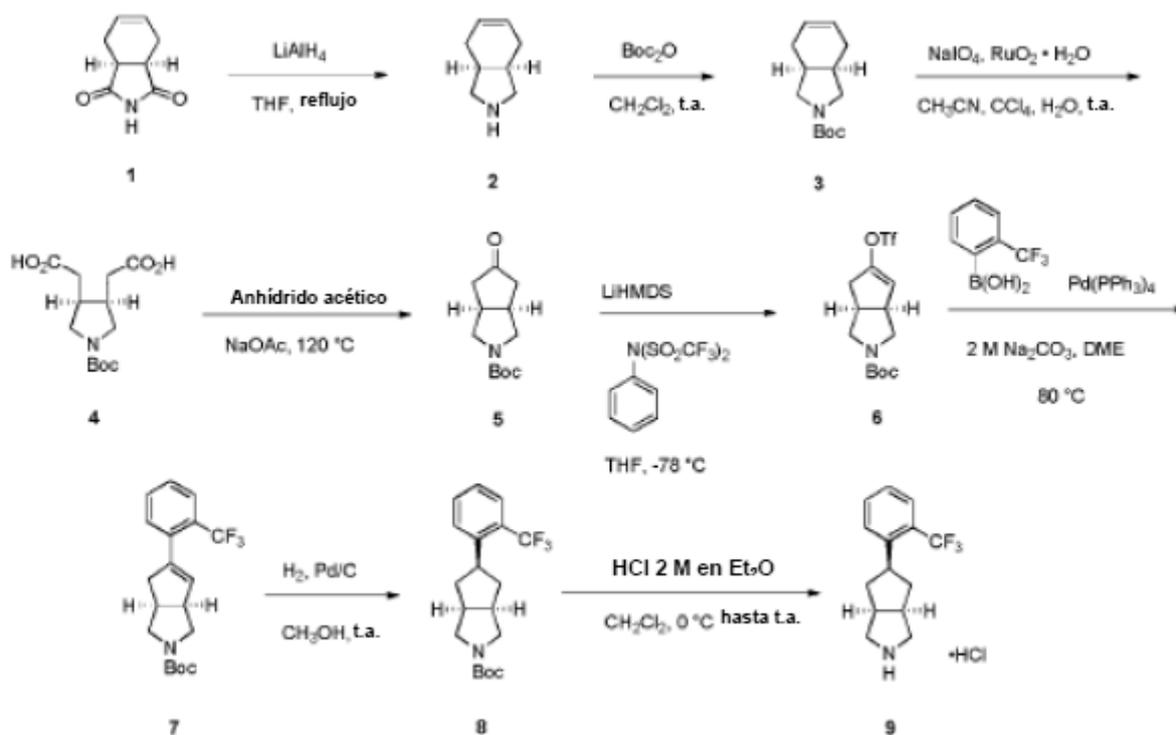
- 20 **Condiciones: L1) NaOH 2 N, CH₃OH, THF**

Procedimiento general (PG-L1) para la formación de ácido carboxílico: Se agitó una mezcla de éster XV (1 equiv.) y solución acuosa de NaOH 2 N (3 equiv.) en una mezcla a 1:1 de THF y CH₃OH (0,25 M) a temperatura ambiente hasta que la reacción se hubo completado según la TLC o LC-MS. Se neutralizó la mezcla con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂. Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O, salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó bien mediante cromatografía de columna de gel de sílice en fase normal (los eluyentes típicos incluían bien una mezcla de hexanos y EtOAc o una mezcla de CH₂Cl₂ y mezcla a 90:9:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH/NH₄OH concentrado) o cromatografía de columna de fase inversa C-18 (los eluyentes típicos incluían CH₃CN y H₂O), proporcionando la carboxamida XVI deseada. La estructura del producto se verificó mediante RMN de ¹H y mediante análisis de masas.

25

30

Preparación de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9)



Etapa A: A una solución enfriada a 0 °C de hidruro de litio y aluminio (LiAlH₄) en THF (1,0 M, 800 ml, 0,8 mol) en THF (800 ml) en un matraz de fondo redondo de tres bocas, de 3 l, dotado de un termómetro, se añadió cuidadosamente (3a*R*,7a*S*)-3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-1,3(2*H*)-diona (53,7 g, 0,35 mol) en porciones. Tras cada adición de la diona, se produjo una reacción exotérmica de ~5 °C. Una vez completada la adición, se dejó calentar la mezcla a temperatura ambiente, seguido de calentamiento a 70 °C durante 16 horas. Se volvió a dejar enfriar la reacción hasta la temperatura ambiente y luego se enfrió hasta 0 °C. Se inactivó cuidadosamente la reacción mediante la adición lenta de H₂O (30 ml), solución acuosa de NaOH al 15 % (30 ml), seguida de otro bolo de H₂O (90 ml). La velocidad de inactivación fue lenta para mantener una temperatura interna por debajo de 25 °C. Se agitó la mezcla durante 1 hora y se filtró a través de Celite. El filtrado acuoso se extrajo con Et₂O (2 x 100 ml), y los extractos orgánicos se combinaron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se purificó usando un aparato de destilación Kugelrohr, dando (3a*R*,7a*S*)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-isoindol (**2**) en forma de un aceite incoloro transparente (19,45 g, 44 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,29 (s, 2H), 3,88 (s a, 1H), 3,26 (m, 2H), 2,82 (m, 2H), 2,41-2,19 (m, 4H), 1,96 (m, 2H).

Etapa B: A una solución enfriada a 0 °C de (3a*R*,7a*S*)-2,3,3a,4,7,7a-hexahidro-1*H*-isoindol (**2**, 11,5 g, 93,5 mmol) en CH₂Cl₂ (200 ml), se añadió dicarbonato de di-*tert*-butilo (24,5 g, 112 mmol), y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 16 horas. Se lavó la mezcla con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 330 g, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-2(3*H*)-caboxilato de (3a*R*,7a*S*)-*tert*-butilo (**3**) en forma de un aceite (20,10 g, 49 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,64 (s, 2H), 3,39 (m, 2H), 3,20 (m, 2H), 3,15 (m, 2H), 2,23-2,19 (m, 4H), 1,97 (m, 2H), 1,57 (s, 9H).

Etapa C: A una mezcla enfriada a 0 °C de 3a,4,7,7a-tetrahidro-1*H*-isoindol-2(3*H*)-carboxilato (3a*R*,7a*S*)-*tert*-butílico (**3**, 66,78 g, 0,224 mol) en CH₃CN (600 ml), CCl₄ (400 ml) y H₂O (800 ml), se añadió NaIO₄ (192,3 g, 0,899 mol) seguido de RuO₂·H₂O (1,19 g, 8,94 mmol). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 24 horas con agitación mecánica, y luego se filtró a través de Celite. Se lavó la torta de filtro con CH₃OH en CH₂Cl₂ al 10 % (200 ml) y se separó el licor madre bifásico. Se extrajo la fase acuosa más con CH₂Cl₂ (3 x 150 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se filtró a través de un lecho de gel de sílice usando un sistema de eluyentes de CH₃OH/CH₂Cl₂ (CH₃OH del 2 % al 10 % en CH₂Cl₂). El filtrado se concentró a presión reducida, dando ácido 2,2'-((3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)pirrolidina-3,4-diil)diacético (**4**) en forma de un sólido (46,75 g, 72 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,2 (s, 2H), 3,38 (m, 2H), 3,02 (m, 2H), 2,49 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,42 (s, 9H).

Etapa D: A una suspensión de ácido 2,2'-((3*S*,4*R*)-1-(*tert*-butoxicarbonil)-pirrolidina-3,4-diil)diacético (**4**, 6,97 g, 24,3 mmol) en anhídrido acético (50 ml), se añadió acetato sódico (NaOAc) (1,99 g, 24,3 mmol), y la mezcla se

calentó a 120 °C durante 3 horas. La mezcla se enfrió hasta la temperatura ambiente y se filtró a través de Celite. Se lavó la torta de filtro con Et₂O (5 x 50 ml) y se concentró el licor madre a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 120 g, EtOAc al 30 % en hexanos), dando 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3*aR*,6*aS*)-*terc*-butílico (**5**) en forma de una espuma de color blanco (2,17 g, 40 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 3,69 (m, 2H), 3,22 (m, 2H), 2,91 (m, 2H), 2,50 (m, 2H), 2,17 (m, 2H), 1,46 (s, 9H).

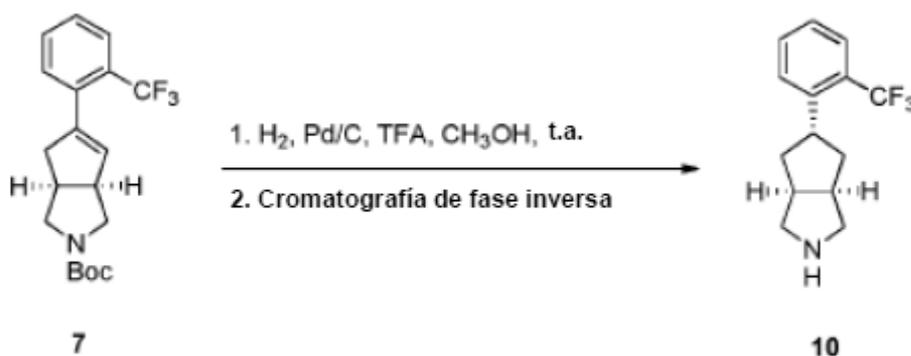
Etapa E: A una solución enfriada a -78 °C de 5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2 (1*H*)-carboxilato (3*aR*,6*aS*)-*terc*-butílico (**5**, 22,35 g, 99,2 mmol) en THF (500 ml), se añadió lentamente una solución de bis(trimetilsilil)amida de litio (LiHMDS) en THF (1,0 M, 129 ml). Se siguió agitando la mezcla a -78 °C durante 30 minutos, entonces se añadió lentamente una solución de 1,1,1-trifluoro-*N*-fenil-*N*-((trifluorometil)sulfonyl)metano-sulfonamida (49,65 g, 139 mmol) en THF (150 ml). Se agitó la mezcla durante 1 hora más a -78 °C y luego se dejó agitar a temperatura ambiente durante 2 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 330 g, EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidro-ciclopenta[c]pirrol-2 (1*H*)-carboxilato (3*aS*,6*aS*)-*terc*-butílico (**6**) en forma de un aceite viscoso transparente (1,56 g, cuantitativo): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 5,58 (s, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,53 (m, 1H), 3,46 (m, 2H), 3,19 (m, 1H), 2,95 (m, 2H), 2,46 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa F: A una mezcla desgasificada en N₂ de 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidrociclopenta [c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3*aS*,6*aS*)-*terc*-butílico (**6**, 14,79 g, 41,4 mmol), ácido 2-trifluorometilfenilborónico (19,70 g, 104 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (250 ml) en DME (500 ml), se añadió Pd(PPh₃)₄ (4,80 g, 4,16 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (500 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 330 g, EtOAc del 0 % al 10 % en hexanos), dando 5-(2-(trifluorometil)fenil)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2 (1*H*)-carboxilato (3*aR*,6*aS*)-*terc*-butílico (**7**) en forma de un aceite viscoso transparente (13,70 g, 94 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,65 (m, 1H), 7,47 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 5,58 (s, 1H), 3,85-3,42 (m, 4H), 3,23 (m, 1H), 2,98 (m, 2H), 2,49 (m, 1H), 1,47 (s, 9H).

Etapa G: Una mezcla de 5-(2-(trifluorometil)fenil)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3*aR*,6*aS*)-*terc*-butílico (**7**, 8,63 g, 24,4 mmol) y Pd al 10 %/C (1,57 g, húmedo, 10 % p/p) en CH₃OH (50 ml) se sometió a una atmósfera de gas H₂ (275,8 kPa [40 psi]) usando un aparato de agitación Parr durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 40 g, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3*aR*,5*R*,6*aS*)-*terc*-butílico (**8**) en forma de un aceite viscoso transparente (0,91 g, 85 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 7,69 (m, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,25 (m, 1H), 3,49 (m, 5H), 2,75 (m, 2H), 2,92 (m, 2H), 1,52 (m, 2H), 1,48 (s, 9H).

Etapa H: A una solución enfriada a 0 °C de 5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3*aR*,5*R*,6*aS*)-*terc*-butílico (**8**, 7,94 g, 22,3 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml) se añadió una solución de HCl 2 M en Et₂O (60 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml) y el producto precipitado se filtró, dando (clorhidrato de 3*aR*, 5*S*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (**9**) en forma de un sólido de color blanco (5,90 g, 91 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,17 (s a, 1H), 8,06 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,53 (m, 1H), 7,27 (m, 1H), 3,42 (m, 2H), 3,38 (m, 3H), 3,01 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 1,96 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 256 [M+H]⁺.

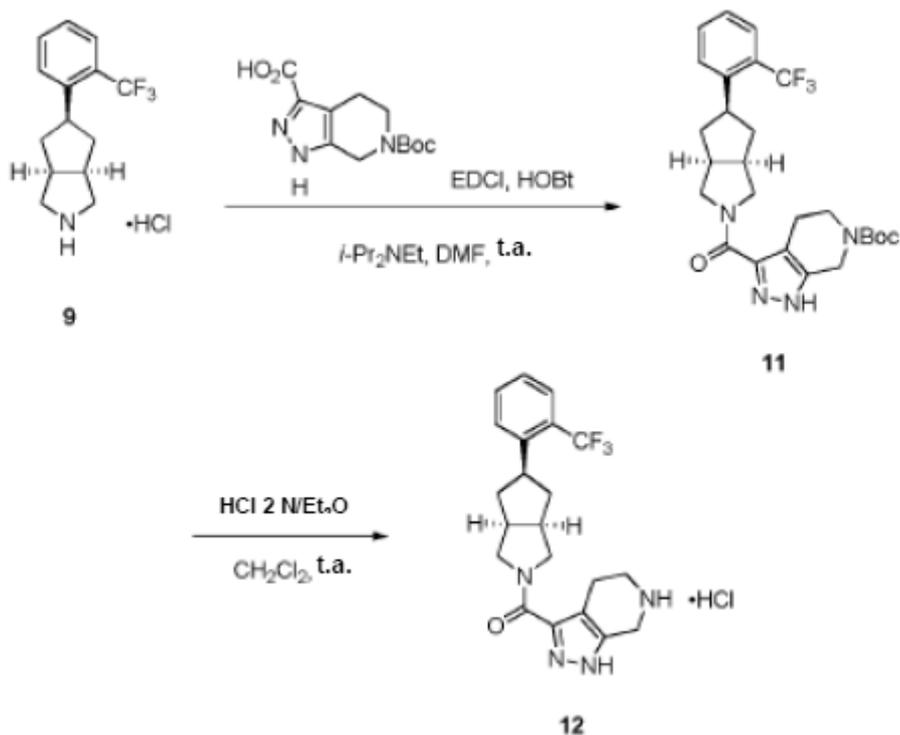
Preparación de (3*aR*, 5*S*, 6*aS*)-5-(2-(Trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrolidina (**10**)



Etapa A: A una solución de 5-(2-(trifluorometil)fenil)-3,3*a*,6,6*a*-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato

(3*aR*,6*aS*)-*terc*-butílico (**7**, 0,680 g, 1,92 mmol) en CH₂Cl₂, se añadió ácido trifluoroacético (TFA, 1,5 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₂Cl₂ (25 ml) y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (25 ml) y salmuera (25 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se disolvió en CH₃OH (25 ml) y se añadió Pd/C (10 % p/p, Tipo Degussa E101 NE/W, 0,140 g). Se sometió la mezcla a una atmósfera de H₂ (344,74 kPa [50 psi]) durante 6 horas y se filtró a través de Celite. Se concentró el filtrado a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna de fase inversa (columna Gold de fase inversa C18 de Isco, CH₃CN del 10 % al 30 % en H₂O con TFA al 0,05 %). Se disolvió el material resultante en CH₂Cl₂ y se lavó con solución acuosa saturada de NaHCO₃, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida, dando (3*aR*, 5*S*, 6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[*c*]pirrol (**10**) en forma de un sólido de color blanco (0,070 g, 14 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, *J* = 7,8, 1H), 7,50 (m, 2H), 7,30-7,24 (m, 1H), 3,54-3,42 (m, 1H), 3,32-3,26 (m, 2H), 2,81-2,68 (m, 2H), 2,51-2,46 (m, 2H), 1,84-1,76 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 256 [M+H]⁺.

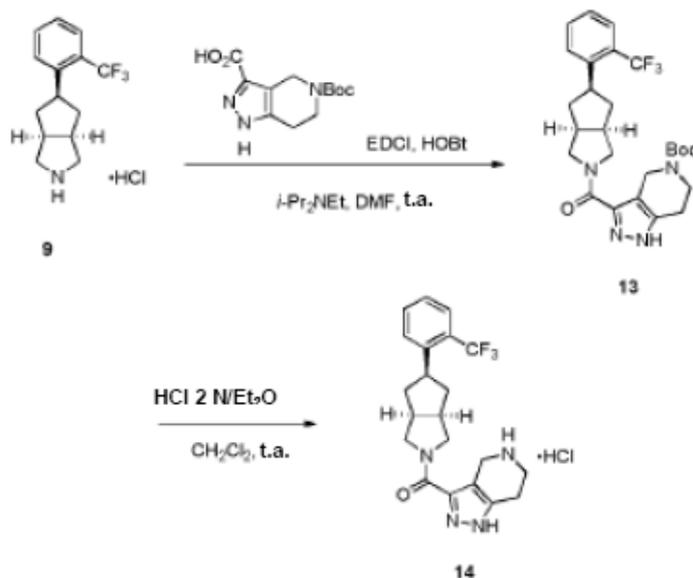
Preparación de clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (**12**)



Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (**9**, 0,292 g, 1,00 mmol), ácido 6-(*terc*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-carboxílico (0,268 g, 1,00 mmol) e *i*-Pr₂NEt (0,52 ml, 3,00 mmol) en DMF (19 ml) en una atmósfera de N₂, se añadió EDCI (0,230 g, 1,20 mmol) y HOBT (0,162 g, 1,20 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml). Se recogió el precipitado resultante por filtración y se lavó con H₂O (50 ml), proporcionando 3-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonyl)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(1*H*)-carboxilato *terc*-butílico (**11**) en forma de un sólido de color blanquecino (390 mg, 77 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s, 1H), 7,72-7,57 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 4,54-4,45 (m, 2H), 4,14-4,00 (m, 2H), 3,76-3,53 (m, 4H), 3,45-3,35 (m, 1H), 2,92-2,63 (m, 4H), 2,30-2,14 (m, 2H), 1,64-1,47 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 505 [M+H]⁺.

Etapa B: A una suspensión de 3-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonyl)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(1*H*)-carboxilato *terc*-butílico (**11**, 0,385 g, 0,763 mmol) en una proporción de 1:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH (4,6 ml), se añadió una solución de HCl 2 N en Et₂O (4,6 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (30 ml) y se obtuvieron los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con Et₂O (30 ml) y se secaron, proporcionando clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-3-il)((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (**12**) en forma de un sólido de color blanquecino (320 mg, 95 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s, 1H), 9,22-9,11 (m, 2H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 4,29-4,21 (m, 2H), 4,11-4,04 (m, 2H), 3,76-3,56 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 3H), 2,99-2,70 (m, 4H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,65-1,46 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 405 [M+H]⁺.

Preparación de clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) ((3aR,5R,6aS)-5-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona (14)



5

Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,271 g, 0,928 mmol), ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-carboxílico (0,250 g, 0,928 mmol) e *i*-Pr₂NEt (0,49 ml, 2,78 mmol) en DMF (18 ml) en una atmósfera de N₂, se añadieron EDCI (0,213 g, 1,11 mmol) y HOBt (0,150 g, 1,11 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (30 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se lavó con H₂O (50 ml). Los sólidos se cromatografiaron sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 5 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,1 %), dando 3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato *tert*-butílico (13) en forma de un sólido de color blanco (384 mg, 82 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,99 (s a, 1H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,43-7,33 (m, 1H), 4,53-4,44 (m, 2H), 4,12-4,01 (m, 2H), 3,74-3,52 (m, 4H), 3,43-3,36 (m, 1H), 2,94-2,61 (m, 4H), 2,31-2,13 (m, 2H), 1,64-1,46 (m, 2H), 1,42 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 505 [M+H]⁺.

10

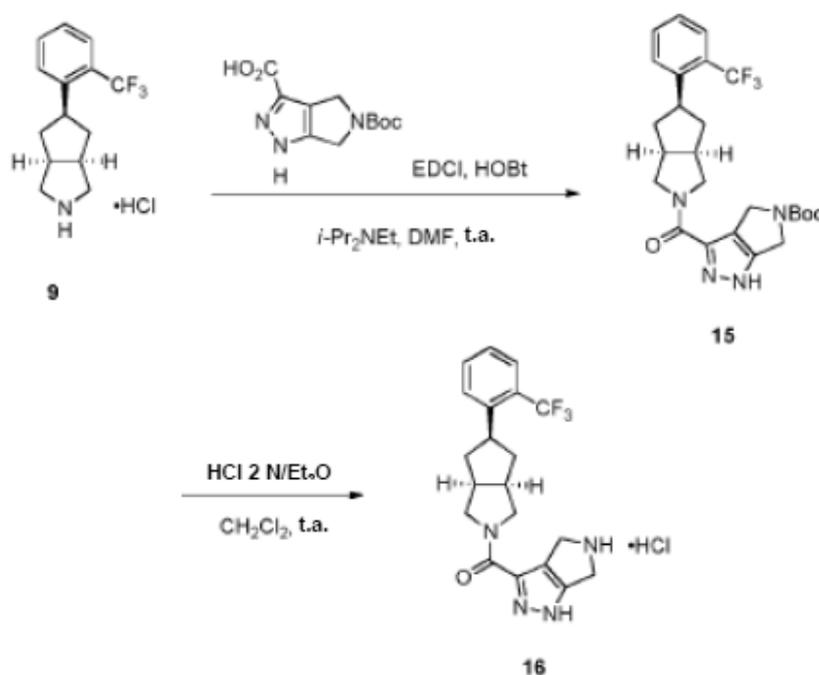
15

20

25

Etapa B: A una suspensión de 3-((3aR, 5r, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-6,7-dihidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-5(4H)-carboxilato *tert*-butílico (13, 0,384 g, 0,761 mmol) en una proporción 1:1 de CH₂Cl₂/CH₃OH (4,6 ml), se añadió a solución de HCl 2 N en Et₂O (4,6 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se diluyó con Et₂O (50 ml) y se obtuvieron los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con Et₂O (30 ml) y se secaron, proporcionando clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[4,3-c]piridin-3-il) ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona (14) en forma de un sólido de color blanco (325 mg, 97 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,29 (s a, 1H), 9,21 (s a, 2H), 7,71-7,58 (m, 3H), 7,43-7,34 (m, 1H), 4,28-4,21 (m, 2H), 4,12-4,05 (m, 2H), 3,76-3,51 (m, 2H), 3,44-3,30 (m, 3H), 2,99-2,69 (m, 4H), 2,31-2,14 (m, 2H), 1,66-1,46 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 405 [M+H]⁺.

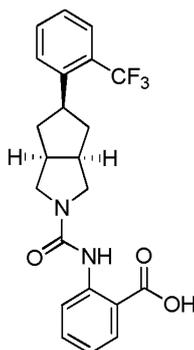
Preparación de clorhidrato de (1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H-il)metanona (16)



5 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (**9**, 0,300 g, 1,03 mmol), ácido 5-(*tert*-butoxicarbonil)-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-carboxílico (0,260 g, 1,03 mmol) e *i*-Pr₂NEt (0,389 g, 3,09 mmol) en DMF (20 ml) en una atmósfera de N₂, se añadió EDCI (0,236 g, 1,23 mmol) y HOBt (0,166 g, 1,23 mmol). La solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla de reacción se diluyó con H₂O (50 ml) y los sólidos resultantes se recogieron por filtración. Los sólidos obtenidos se cromatografiaron sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 5 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,1 %), dando 3-((3aR, 5Rr, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato *tert*-butílico (**15**) en forma de un sólido de color blanco (349 mg, 69 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,33-13,10 (m, 1H), 7,75-7,57 (m, 3H), 7,45-7,34 (m, 1H), 4,56-4,31 (m, 4H), 4,13-4,01 (m, 1H), 3,79-3,53 (m, 3H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,93-2,67 (m, 2H), 2,32-2,14 (m, 2H), 1,66-1,48 (m, 2H), 1,47-1,37 (s, 9H); MS (ESI+) *m/z* 491 [M+H]⁺.

15 Etapa B: A una suspensión de 3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-4,6-dihidropirrol[3,4-c]pirazol-5(1H)-carboxilato *tert*-butílico (**15**, 0,349 g, 0,711 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml), se añadió una solución de HCl 2 N en Et₂O (3,0 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. La mezcla se diluyó con Et₂O (30 ml) y se obtuvieron los sólidos por filtración. Los sólidos se lavaron con Et₂O (30 ml) y se secaron, proporcionando clorhidrato de (1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-c]pirazol-3-il)((3aR,5R, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de una espuma verde amarillenta (274 mg, 90 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,25 (s a, 2H), 7,75-7,69 (m, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,45-7,35 (m, 1H), 4,46-4,27 (m, 4H), 3,95-3,81 (m, 1H), 3,78-3,52 (m, 3H), 3,46-3,29 (m, 2H), 2,99-2,69 (m, 2H), 2,30-2,12 (m, 2H), 1,67-1,46 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 391 [M + H]⁺.

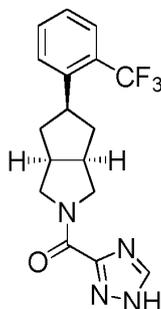
25 **Ejemplo 1:** ácido 2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico (**17**)



Etapa A: A una solución de (3aR,5S,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,640 g, 2,50 mmol) en CH₂Cl₂ (50 ml), se añadió 2-isocianatobenzoato metílico (0,442 g, 2,50 mmol) y se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se concentró a presión reducida y el residuo resultante se purificó mediante cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Redisep de 40 g, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de un sólido blanco (0,700 g, 64 %): MS (ESI+) *m/z* 433 [M+H]⁺.

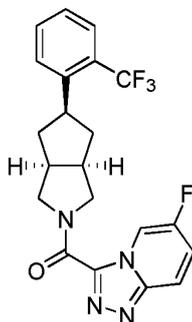
Etapa B: A una solución de 2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (0,700 g, 1,61 mmol) en CH₃OH (20 ml) y THF (20 ml), se añadió solución acuosa de NaOH 2 N (10 ml). Se agitó la mezcla durante 16 horas y se concentró a presión reducida. El residuo se diluyó con H₂O (25 ml), y se acidificó con HCl 2 N a pH 5 y el precipitado resultante se filtró, dando ácido 2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (0,668 g, 98 %): pf 95-100 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ %): pf 157-161 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,46 (s a, 1H), 10,79 (s, 1H), 8,53 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,96 (dd, *J* = 8,0, 1,5 Hz, 1H), 7,77-7,01 (m, 5H), 6,99 (m, 1H), 3,65-3,62 (m, 2H), 3,47-3,38 (m, 3H), 2,86 (s a, 2H), 2,27-2,22 (m, 2H), 1,66-1,59 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 2: (1H-1,2,4-triazol-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona (18)



Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A1, se convirtieron clorhidrato de (3aR,5S,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y ácido 1H-1,2,4-triazol-3-carboxílico en (1H-1,2,4-triazol-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,071 g, 52 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 12,71 (s a, 1H), 8,12 (s a, 1H), 7,67 (m, 1H), 7,49 (m, 2H), 7,26 (m, 1H), 4,43 (m, 2H), 3,93 (m, 2H), 3,53 (m, 1H), 3,08-2,81 (m, 2H), 2,42 (m, 2H), 1,65 (m, 2H); IEN EM *m/z* 351 [M+H]⁺.

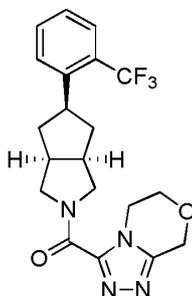
Ejemplo 3: (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona (19)



Etapa A: A una solución de 6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,050 g, 0,239 mmol) en THF (4 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,030 g, 0,717 mmol) en H₂O (3 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron (clorhidrato de 3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,070 g, 0,239 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminuto)-fosfonio (0,211 g, 0,478 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,093 g, 0,717 mmol) y DMF (4 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-fluoro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,073 g, 73 %): pf 139-141 °C; RMN de ¹H (300 MHz,

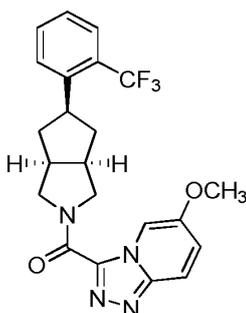
CDCl₃ δ 9,43 (m, 1H), 7,92-7,87 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,43-7,36 (m, 1H), 7,28 (m, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,63-3,53 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 419 [M+H]⁺.

5 **Ejemplo 4:** (6,8-Dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*c*] [1,4]oxazin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (20)



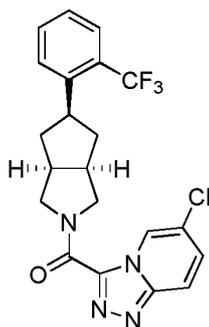
10 Etapa A: A una solución de 6,8-dihidro-5*H*-[1,2,4]triazolo[3,4-*c*] [1,4]oxazina-3-carboxilato etílico (0,070 g, 0,355 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,030 g, 0,710 mmol) en H₂O (2 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (0,104 g, 0,355 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,314 g, 0,710 mmol), *N,N*-diisopropiletilamina (0,138 g, 1,07 mmol) y DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil) fenil)hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,052 g, 36 %): pf 161-162 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,51 (m, 2H), 7,31-7,25 (m, 1H), 5,03 (s, 2H), 4,54-4,47 (m, 2H), 4,38-4,27 (m, 2H), 4,08-4,00 (m, 2H), 3,91-3,74 (m, 2H), 3,62-3,50 (m, 1H), 3,01-2,80 (m, 2H), 2,44-2,32 (m, 2H), 1,69-1,56 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 407 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 5:** (6-Metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (21)



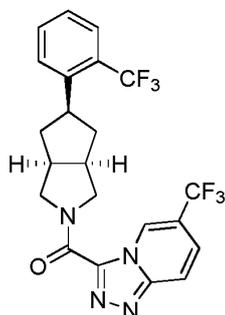
30 Etapa A: A una solución de 6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*] piridin-3-carboxilato etílico (0,016 g, 0,316 mmol) en THF (5 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,040 g, 0,948 mmol) en H₂O (3 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3*aR*,5*R*, 6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (0,092 g, 0,316 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,280 g, 0,632 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,123 g, 0,948 mmol) y DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-metoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil) hexahidrociclopenta [*c*]pirrol-2 (1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (0,098 g, 78 %): pf 147-152 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,00 (m, 1H), 7,78 (dd, *J* = 9,9; 0,6 Hz, 1H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,30-7,21 (3H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 5H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,46-2,36 (m, 2H), 1,74-1,61 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 431 [M+H]⁺.

Ejemplo 6: (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil) fenil) hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2 (1*H*)-il)metanona (22)



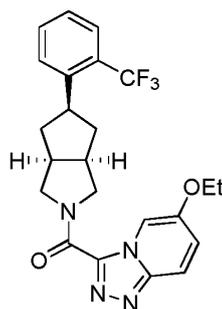
Etapa A: A una solución de 6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,058 g, 0,257 mmol) en THF (4 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,032 g, 0,771 mmol) en H₂O (2 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3aR,5R, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,075 g, 0,257 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,227 g, 0,514 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,100 g, 0,771 mmol) y DMF (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-cloro-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,042 g, 37 %): pf 147-150 °C; RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 9,54 (m, 1H), 7,84 (m, 1H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,48 (m, 2H), 7,41 (dd, *J* = 10,0; 2,0 Hz, 1H), 7,28 (t, *J* = 8,0 Hz, 1H), 4,50-4,41 (m, 2H), 3,99-3,86 (m, 2H), 3,63-3,55 (m, 1H), 3,04-2,87 (m, 2H), 2,44-2,37 (m, 2H), 1,70-1,62 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 435 [M+H]⁺.

Ejemplo 7: (6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (23)



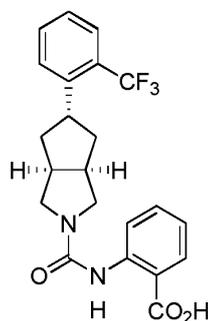
Etapa A: A una solución de 6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,072 g, 0,278 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,035 g, 0,834 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3aR,5R, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[c]pirrol (0,081 g, 0,278 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,246 g, 0,556 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,108 g, 0,834 mmol) y DMF (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,087 g, 66 %): pf 154-156 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,88 (m, 1H), 8,00 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,63-7,49 (m, 4H), 7,27 (m, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,65-3,50 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,72-1,61 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 8: (6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (24)



Etapa A: A una solución de 6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,072 g, 0,306 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,038 g, 0,918 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,089 g, 0,306 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminuteso)-fosfonio (0,271 g, 0,612 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,119 g, 0,918 mmol) y DMF (3 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos) y se liofilizó, dando (6-etoxi-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il) ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil) hexahidrociclopenta [c]pirrol-2 (1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (0,107 g, 78 %): pf 110-112 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 7,77 (m, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,30-7,23 (m, 2H), 4,54-4,42 (m, 2H), 4,10 (c, *J* = 6,9 Hz, 2H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,65-3,52 (m, 1H), 3,06-2,84 (m, 2H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,74-1,60 (m, 2H), 1,48 (t, *J* = 6,9 Hz, 3H); MS (ESI+) *m/z* 445 [M+H]⁺.

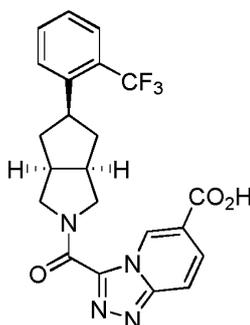
Ejemplo 9: ácido 2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico (25)



Etapa A: A una solución de (3aR, 5S, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (10, 0,030 g, 0,118 mmol) en CH₂Cl₂ (2 ml), se añadió 2-isocianatobenzoato metílico (0,021 g, 0,118 mmol). Se agitó la mezcla durante 2 horas y luego se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando 2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de un sólido de color blanco (0,052 g, 100 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,53 (s, 1H), 8,67 (m, 1H), 8,01 (dd, *J* = 8,0; 1,6 Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 6,99-6,94 (m, 1H), 3,92 (m, 5H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,38-3,33 (m, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,11-1,93 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 433 [M+H]⁺.

Etapa C: A una solución de 2-((3aR,5S,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (0,052 g, 0,120 mmol) en THF (3 ml) y metanol (1 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,015 g, 0,360 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 6 horas, se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con CH₂Cl₂ (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 al 10 % en CH₂Cl₂) y se liofilizó, dando ácido 2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (0,049 g, 98 %): pf 172-174 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,67 (d, *J* = 8,7 Hz, 1H), 8,07 (dd, *J* = 8,1; 1,5 Hz, 1H), 7,62-7,45 (m, 4H), 7,28 (m, 1H), 7,02-6,96 (m, 1H), 3,94-3,87 (m, 2H), 3,79-3,67 (m, 1H), 3,38 (dd, *J* = 10,8; 4,8 Hz, 2H), 3,07 (m, 2H), 2,10-1,93 (m, 4H); MS (ESI+) *m/z* 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 10: ácido 3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxílico (26)



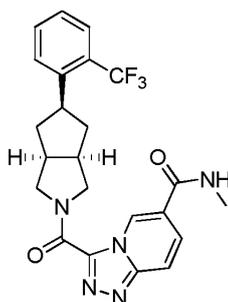
Etapa A: A una solución de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,485 g, 1,80 mmol) en THF (15 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,076 g, 1,80 mmol) en H₂O (5 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de (3*aR*,5*R*, 6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (0,525 g, 1,80 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminoso)-fosfonio (1,20 g, 2,7 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,698 g, 5,40 mmol) y DMF (15 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (150 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 150 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,485 g, 56 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,65 (m, 1H), 7,98 (dd, *J* = 9,6, 0,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,9 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,51-4,39 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,07-2,84 (m, 2H), 2,50-2,33 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 479 [M+H]⁺.

Etapa B: se calentaron (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (0,080 g, 0,167 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,066 g, 0,251 mmol), Pd(OA)₂ (0,0037 g, 0,0167 mmol), Cs₂CO₃ (0,014 g, 0,0251 mmol), CH₃OH (0,054 g, 1,67 mmol), Cs₂CO₃ (109 g, 0,334 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 80 °C durante 2 horas en un recipiente sellado, y después se dejó enfriar a temperatura ambiente. La mezcla se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 60 % en hexanos), dando 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanco (0,024 g, 31 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,12 (s, 1H), 8,00-7,87 (m, 2H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,52-4,21 (m, 2H), 4,03-3,88 (m, 5H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,06-2,89 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,73-1,61 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 459 [M+H]⁺.

Etapa C: A una solución de 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carboxilato (0,024 g, 0,0523 mmol) en THF (2 ml) se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,004 g, 0,105 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 30 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6, y se purificó por cromatografía de columna de fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando ácido 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridina-6-carboxílico en forma de un sólido de color blanco (0,020 g, 86 %):

RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,51 (s, 1H), 7,98 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 7,80-7,74 (m, 2H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,38 (t, *J* = 7,5 Hz, 1H), 4,29-4,18 (m, 2H), 3,88-3,78 (m, 2H), 3,41 (m, 1H), 2,97-2,82 (m, 2H), 2,32-2,19 (m, 2H), 1,71-1,66 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 445 [M+H]⁺.

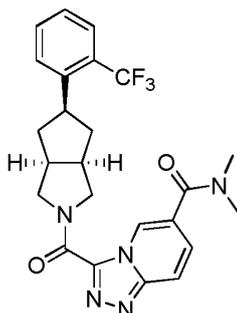
Ejemplo 11: N-metil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-carboxamida (27)



Etapa A: Se calentó una mezcla de (6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (0,066 g, 0,138 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,054 g, 0,207 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0015 g, 0,0007 mmol), xantphos (0,008 g, 0,0138 mmol), metilamina (0,040 g,

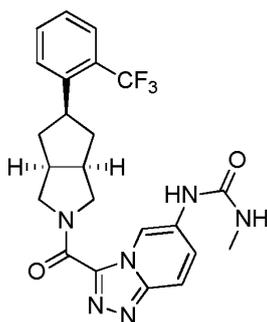
0,414 mmol, 33 % en etanol), *i*-Pr₂NEt (0,054 g, 0,414 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 80 °C durante 2 horas en un recipiente sellado y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se cromatógrafió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂) y se purificó más mediante cromatografía de columna en fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando 17-metil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,034 g, 54 %): pf 164-168 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,83 (m, 1H), 7,91 (m, 2H), 7,62 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 6,31 (s, 1H), 4,48 (m, 2H), 4,00-3,85 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,05 (d, *J* = 4,9 Hz, 3H), 3,01-2,88 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,73-1,62 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 458 [M+H]⁺.

Ejemplo 12: *N,N*-dimetil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carboxamida (28)



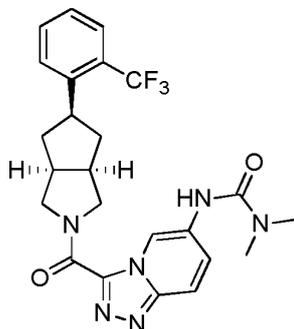
Etapa A: Se calentó una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(*1H*)-il)metanona (0,066 g, 0,138 mmol), hexacarbonilo de molibdeno (0,054 g, 0,207 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0015 g, 0,0007 mmol), xantphos (0,008 g, 0,0138 mmol), clorhidrato de dimetilamina (0,056 g, 0,690 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,125 g, 0,966 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 80 °C durante 2 horas en un recipiente sellado y se dejó enfriar hasta la temperatura ambiente. La mezcla se cromatógrafió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂) y se purificó más mediante cromatografía de columna en fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando *N,N*-dimetil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,047 g, 72 %): pf 83-87 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,56 (m, 1H), 7,92 (dd, *J* = 9,4; 1,0 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,52-4,40 (m, 2H), 3,99-3,85 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,14 (s, 6H), 3,07-2,84 (m, 2H), 2,47-2,36 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 472 [M+H]⁺.

Ejemplo 13: 1-metil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)urea (29)

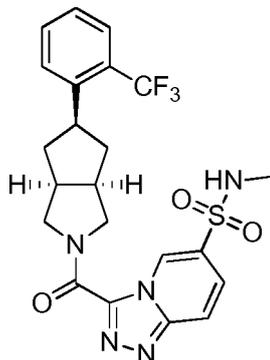


Etapa A: Se calentó una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2 (*1H*)-il)metanona (0,066 g, 0,138 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003 g, 0,0138 mmol), xantphos (0,012 g, 0,0207 mmol), metilurea (0,020 g, 0,276 mmol), Cs₂CO₃ (0,067 g, 0,207 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 110 °C durante 6 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se cromatógrafió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂) y se purificó más mediante cromatografía de columna en fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando 1-metil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-il)urea en forma de un sólido de color blanco (0,010 g, 15 %): pf 230-236 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,48 (s, 1H), 7,78 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,62-7,47 (m, 4H), 7,06 (s, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,41 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,57 (m, 1H), 3,00-2,87 (m, 5H), 2,45-2,36 (m, 2H), 1,63 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 473 [M+H]⁺.

Ejemplo 14: 1,1-dimetil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-

[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridin-6-il)urea (30)

5 Etapa A: Se calentó una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il) ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (0,066 g, 0,138 mmol), Pd(OAc)₂ (0,003 g, 0,0138 mmol), xantphos (0,012 g, 0,0207 mmol), *N,N*-dimetilurea (0,018 g, 0,207 mmol), Cs₂CO₃ (0,067 g, 0,207 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 100 °C durante 6 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se
10 cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂) y se purificó más mediante cromatografía de columna en fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando 1,1-dimetil-3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil) fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a] piridin-6-il) urea en forma de un sólido de color blanco (0,023 g, 34 %): pf 110-115 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,43 (m, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,69-7,47 (m, 4H), 7,30-7,25 (m, 1H), 4,48-4,37 (m, 2H), 3,97-3,83 (m, 2H), 3,63-3,51 (m, 1H), 3,06 (s, 6H), 3,02-2,83 (m, 2H), 2,45-2,34 (m, 2H), 1,72-1,59 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 487 [M+H]⁺.

Ejemplo 15: N-metil-3-((3s1R,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-6-sulfonamida (31)

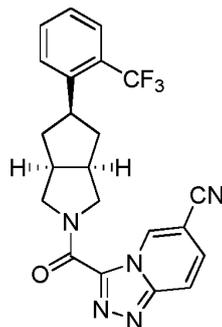
20 Etapa A: Se calentó una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (0,090 g, 0,188 mmol), Pd(OAc)₂ (0,0042 g, 0,0188 mmol), xantphos (0,016 g, 0,0282 mmol), mercaptano de bencilo (0,035 g, 0,282 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,073 g, 0,564 mmol) y 1,4-dioxano (2 ml) a 110 °C durante 16 horas y se enfrió hasta la temperatura ambiente. La mezcla se
25 cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando (6-(benciltio)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2 (1H)-il)metanona en forma de una mezcla con mercaptano de bencilo sin reaccionar (0,090 g en una proporción de 1:1.4): aceite espeso; MS (ESI+) *m/z* 523 [M+H]⁺.

30 Etapa B: Se disolvió el material obtenido en la Etapa A en HOAc (3 ml) y H₂O (1 ml). Se añadió clorosuccinimida de iT (NCS, 0,040 g, 0,296 mmol) y se agitó la mezcla durante 3 horas, luego se concentró a presión reducida. El residuo se repartió entre solución acuosa saturada de Na₂CO₃ (50 ml) y CH₂Cl₂ (50 ml). La capa orgánica se separó y se lavó con salmuera (50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo
35 resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando cloruro de 3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4] triazolo[4,3-a]piridina-6-sulfonilo en forma de una mezcla con NCS sin reaccionar (0,032 g): aceite espeso; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,28 (m, 1H), 8,08 (dd, *J* = 9,7; 0,8 Hz, 1H), 7,89 (dd, *J* = 9,7; 1,9 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 2H), 7,29 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,03-3,87 (m, 2H), 3,66-3,53 (m, 1H), 3,10-2,86 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,72-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 499 [M+H]⁺.

40 Etapa C: Se disolvió el material obtenido en la Etapa B en CH₂Cl₂ (1 ml) y se enfrió hasta 0 °C. Se añadió una mezcla de metilamina (33 % en EtOH, 0,018 g, 0,192 mmol) y *N,N*-diisopropiletilamina (0,025 g, 0,192 mmol) en CH₂Cl₂ (1 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 2 horas y luego se concentró a presión reducida.

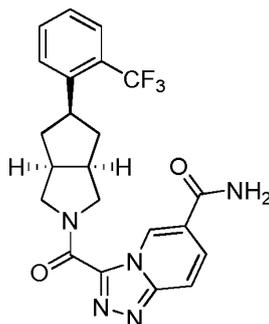
El residuo se cromatografió mediante cromatografía de columna de fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 50 % en H₂O), dando *N*-metil-3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridina-6-sulfonamida en forma de un sólido de color blanco (6,0 mg, 6 % durante tres etapas): pf 148-152 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,0 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 9,6; 0,8 Hz, 1H), 7,73 (dd, *J* = 9,6; 1,7 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,2 Hz, 1H), 7,54-7,47 (m, 2H), 7,28 (m, 1H), 4,59 (c, *J* = 5,2 Hz, 1H), 4,50-4,39 (m, 2H), 4,01-3,86 (m, 2H), 3,65-3,53 (m, 1H), 3,08-2,86 (m, 2H), 2,81 (d, *J* = 5,3 Hz, 3H), 2,48-2,36 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 494 [M+H]⁺.

Ejemplo 16: 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carbonitrilo (32)



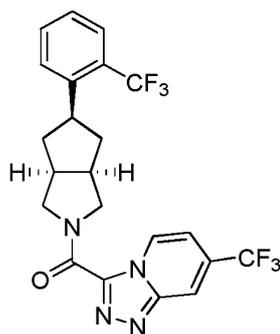
Etapa A: Se calentó una mezcla de 6-bromo-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (0,080 g, 0,167 mmol), ZnCN₂ (0,039 g, 0,335 mmol), Pd(PPh₃)₄ (0,019 g, 0,0167 mmol) y DMF (2 ml) a 130 °C bajo radiación de microondas durante 30 minutos. Tras enfriar a temperatura ambiente, la mezcla se diluyó con H₂O (50 ml) y se extrajo con EtOAc (50 ml). El extracto orgánico se lavó con salmuera (2 x 50 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 50 % en hexanos), dando 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carbonitrilo en forma de un sólido de color blanco (0,073 g, 100 %): pf 60-65 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (m, 1H), 7,99 (dd, *J* = 9,5; 0,9 Hz, 1H), 7,63 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,53-7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 2H), 2,49-2,37 (m, 2H), 1,71-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 426 [M+H]⁺.

Ejemplo 17: 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carboxamida (33)



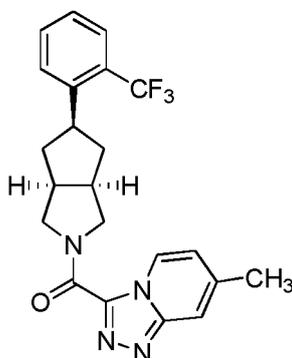
Etapa A: A una solución de 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carbonitrilo (0,038 g, 0,0893 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,007 g, 0,179 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6, y se purificó por cromatografía de columna de fase inversa C-18 (CH₃CN del 10 % al 60 % en H₂O), dando 3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-6-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (0,031 g, 77 %): pf 238-243 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,95 (s, 1H), 8,87 (s a, 2H), 7,95 (d, *J* = 9,2 Hz, 1H), 7,74-7,63 (m, 3H), 7,40 (t, *J* = 7,6 Hz, 1H), 7,01 (d, *J* = 9,1 Hz, 1H), 4,01-3,94 (m, 2H), 3,82-3,68 (m, 3H), 3,45-3,31 (m, 1H), 2,85 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H), 1,66-1,52 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 444 [M+H]⁺.

Ejemplo 18: (7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-*a*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (34)



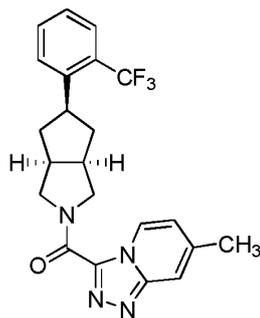
Etapa A: A una solución de 7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,072 g, 0,278 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,035 g, 0,834 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,081 g, 0,278 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,184 g, 0,417 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,108 g, 0,834 mmol) y DMF (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 horas y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 40 % en hexanos) y se liofilizó, dando (7-(trifluorometil)-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (0,072 g, 55 %): pf 130-132 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,98 (d, *J*= 7,4 Hz, 1H), 8,22 (m, 1H), 7,63-7,47 (m, 3H), 7,28 (m, 1H), 7,18 (dd, *J*= 7,4; 1,7 Hz, 1H), 4,53-4,41 (m, 2H), 4,02-3,86 (m, 2H), 3,66-3,54 (m, 1H), 3,09-2,86 (m, 2H), 2,48-2,37 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 469 [M+H]⁺.

Ejemplo 19: (7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (35a)



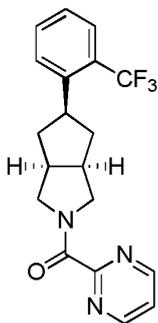
Etapa A: A una solución de 7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-carboxilato etílico (0,067 g, 0,326 mmol) en THF (3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,041 g, 0,978 mmol) en H₂O (1 ml). Se agitó la mezcla durante 20 minutos, se acidificó con HCl 2 N a pH 6 y se concentró a presión reducida. Al residuo, se añadieron clorhidrato de ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,095 g, 0,326 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,216 g, 0,489 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,119 g, 0,978 mmol) y DMF (2 ml). Se agitó la mezcla a temperatura ambiente durante 16 h y se vertió en H₂O. La mezcla se extrajo con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lavó con salmuera (2 x 30 ml), se secó sobre Na₂SO₄, se filtró y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos) y se liofilizó, dando (7-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,103 g, 76 %): pf 176-180 °C; RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,29 (d, *J*= 7,2 Hz, 1H), 7,62-7,46 (m, 4H), 7,26 (m, 1H), 6,85 (dd, *J*= 7,2; 1,5 Hz, 1H), 4,53-4,40 (m, 2H), 3,99-3,84 (m, 2H), 3,64-3,52 (m, 1H), 3,06-2,83 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,46-2,35 (m, 2H), 1,73-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 415 [M+H]⁺.

Ejemplo 20: (6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (35b)



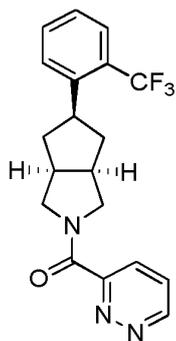
5 Etapa A: A una solución de 6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a] piridin-3-carboxilato etílico (0,067 g, 0,326 mmol) en THF (3 ml), se añade una solución de LiOH·H₂O (0,041 g, 0,978 mmol) en H₂O (1 ml). La mezcla se agita durante 20 minutos, se acidifica con HCl 2 N a pH 6, y se concentra a presión reducida. Al residuo, se añaden clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol(9, 0,095 g, 0,326 mmol), hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilaminutoso)-fosfonio (0,216 g, 0,489 mmol), *i*-Pr₂NEt (0,119 g, 0,978 mmol) y DMF (2 ml). La mezcla se agita a temperatura ambiente durante 16 h y se vierte en H₂O. La mezcla se extrae con EtOAc (30 ml) y la capa orgánica se lava con salmuera (2 x 30 ml), se seca sobre Na₂SO₄, se filtra y se concentra a presión reducida. El residuo resultante se cromatografía sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos) y se liofiliza, dando (6-metil-[1,2,4]triazolo[4,3-a]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2 (1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco.

15 **Ejemplo 21:** pirimidin-2-il((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (36)



20 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A2, se convirtieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y ácido pirimidin-2-carboxílico en pirimidin-2-il((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (127 mg, 76 %): pf 84-92 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,92 (d, *J* = 8,5 Hz, 2H), 7,75-7,58 (m, 4H), 7,45-7,36 (m, 1H), 3,74-3,64 (m, 2H), 3,55-3,46 (m, 1H), 3,42-3,29 (m, 1H), 3,28-3,21 (m, 1H), 2,94-2,71 (m, 2H), 2,33-2,21 (m, 1H), 2,18-2,07 (m, 1H), 1,65-1,44 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 362 [M + H]⁺.

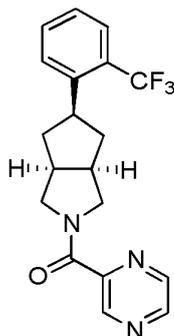
25 **Ejemplo 22:** piridazin-3-il ((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (37)



30 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A2, Se convirtieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y ácido piridazin-3-carboxílico en piridazin-3-il((3aR,5R,6aS)-5-(2-

(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un aceite viscoso transparente (109 mg, 66 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 9,32 (dd, *J* = 5,0; 2,0 Hz, 1H), 7,98 (dd, *J* = 8,5, 1,5 Hz, 1H), 7,87-7,84 (m, 1H), 7,74 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 3,84-3,78 (m, 2H), 3,74-3,69 (m, 1H), 3,65-3,60 (m, 1H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,87-2,79 (m, 2H), 2,30-2,23 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,66-1,52 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 362 [M + H]⁺.

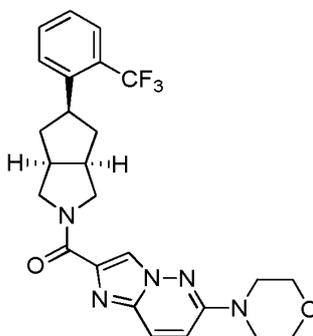
Ejemplo 23: (pirazin-2-il((3*aR*, 5*r*, 6*aS*)-5-(2-(trifluorometil) fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (38)



10

Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A1, se convirtieron clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y ácido pirazin-2-carboxílico en pirazin-2-il((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un aceite transparente (53,1 mg, 64 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,98 (d, *J* = 1,5 Hz, 1H), 8,76 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,70-8,69 (m, 1H), 7,73 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,67-7,62 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 3,86-3,80 (m, 1H), 3,78-3,72 (m, 1H), 3,71-3,62 (m, 2H), 3,42-3,32 (m, 1H), 2,87-2,77 (m, 2H), 2,29-2,22 (m, 1H), 2,19-2,12 (m, 1H), 1,64-1,51 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 362 [M+H]⁺.

Ejemplo 24: (6-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (39)



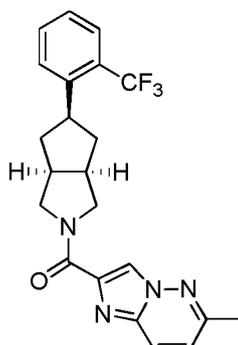
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A1, se convirtieron el clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y el ácido 6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-carboxílico en (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (134 mg, 63 %) en forma de un sólido de color blanquecino: RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,72 (d, *J* = 0,6 Hz, 1H), 8,31 (dd, *J* = 9,6; 0,6 Hz, 1H), 7,73-7,59 (m, 3H), 7,47 (d, *J* = 9,6 Hz, 1H), 7,42-7,35 (m, 1H), 4,19-4,14 (m, 2H), 3,80-3,65 (m, 2H), 3,45-3,30 (m, 1H), 2,92-2,75 (m, 2H), 2,32-2,15 (m, 2H), 1,67-1,49 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 435 [M+H]⁺.

Etapa B: Se calentó una mezcla de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (0,064 g, 0,147 mmol) y morfolina (3,0 ml) a 120 °C durante 2 horas. La mezcla se enfrió a temperatura ambiente y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 3 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,1 %), dando un residuo que se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 3 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,01 %), dando (6-morfolinoimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanquecino (26,4 mg, 37 %): pf 218-223 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,23 (s, 1H), 7,94 (d, *J* = 10 Hz, 1H), 7,68 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,27 (d, *J* = 10,5 Hz, 1H), 4,24-4,13 (m, 2H), 3,76-3,62 (m, 6H), 3,50-3,46 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,92-2,72 (m, 2H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,63-1,51 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 486 [M+H]⁺.

40

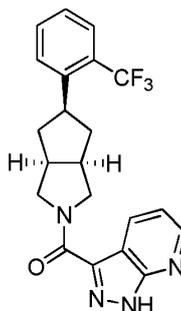
Ejemplo 25: (6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (40)

6*aS*)-5-(2-



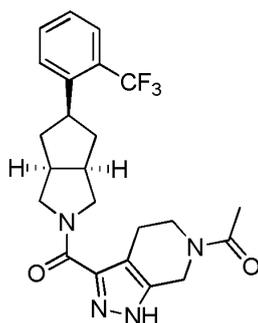
5 Etapa A: A una solución de (6-cloroimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*, 6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (0,050 g, 0,115 mmol) en THF (0,5 ml) y NMP (44 μ l) en atmósfera de N_2 . A esto, se le añadió $Fe(acac)_3$ (0,004 g, 0,0115 mmol) y la solución resultante se enfrió a 0 °C. Se añadió una solución 1,4 M de CH_3MgBr en THF/tolueno (0,12 ml, 0,173 mmol) gota a gota. La solución se calentó a temperatura ambiente. Después de 1,5 horas, se añadió una solución 1,4 M de CH_3MgBr en THF/tolueno (0,04 ml). La reacción se agitó durante 20 minutos, luego se diluyó cuidadosamente con EtOAc (3 ml) y se añadió HCl 1 N. La mezcla se basificó con solución saturada de $NaHCO_3$ y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH_3OH del 0 % al 5 % en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0,1 %), dando (6-metilimidazo[1,2-*b*]piridazin-2-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (24,5 mg, 51 %): pf 167-169 °C; RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8,52 (s, 1H), 8,08 (d, $J = 9,0$ Hz, 1H), 7,70 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66-7,60 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,22 (d, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,23-4,15 (m, 2H), 3,77-3,65 (m, 2H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,93-2,74 (m, 2H), 2,54 (s, 3H), 2,30-2,18 (m, 2H), 1,64-1,51 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 415 [$M+H$] $^+$.

20 **Ejemplo 26:** (1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (41)



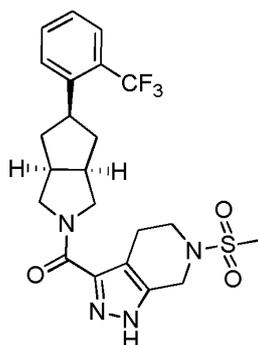
25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A2, Se convirtieron clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol y ácido 1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-carboxílico en (1*H*-pirazolo[3,4-*b*]piridin-3-il)((3*aR*, 5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (49 mg, 51 %): pf 218-220 °C; RMN de 1H (500 MHz, $DMSO-d_6$) δ 14,13 (s, 1H), 8,59 (dd, $J = 4,5; 2,0$ Hz, 1H), 8,55 (dd, $J = 8,0; 1,5$ Hz, 1H), 7,72 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,66-7,59 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 7,34-7,31 (m, 1H), 4,22-4,11 (m, 2H), 3,85-3,78 (m, 1H), 3,76-3,70 (m, 1H), 3,46-3,37 (m, 1H), 2,96-2,77 (m, 2H), 2,31-2,19 (m, 2H), 1,68-1,57 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 401 [$M+H$] $^+$.

Ejemplo 27: 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(1*H*)-il)etanona (42)



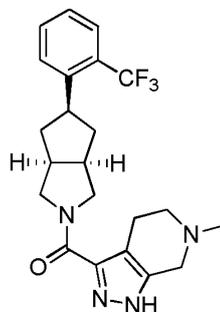
5 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-E, se convirtieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclo-penta[c]pirrol y cloruro de acetilo en 1-(3-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclo-penta[c]pirrol-2-carbonil)-4,5-dihidro-1H-pirazolo [3,4-c] piridin-6(1H)-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (48 mg, 60 %): pf 207-213 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,00-12,94 (m, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 4,66-4,52 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,76-3,85 (m, 4H), 3,44-3,34 (m, 1H), 2,87-2,80 (m, 1H), 2,79-2,70 (m, 2H), 2,69-2,62 (m, 1H), 2,29-2,15 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 3H), 1,62-1,48 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 447 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 28:** (6-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclo-penta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (43)



15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-F, se convirtieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclo-penta[c]pirrol y cloruro de metanosulfonilo en (6-(metilsulfonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclo-penta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (78,6 mg, 89 %): pf 212-215 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,70-7,59 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,43-4,34 (m, 2H), 4,11-4,02 (m, 2H), 3,72-3,58 (m, 2H), 3,52-3,34 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,37-2,17 (m, 2H), 1,61-1,50 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 483 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 29:** (6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)((3aR,5R, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclo-penta[c]pirrol-(1H)-il)metanona (44)

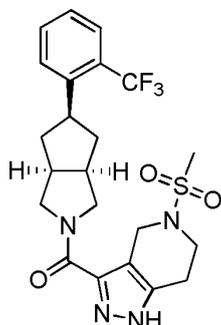


25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-G, se convirtieron clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclo-penta[c]pirrol y formaldehído en (6-metil-4,5,6,7-tetrahidro-1H-pirazolo[3,4-c]piridin-3-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclo-penta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (88,2 mg, 55 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,80 (s, 1H), 7,69-7,60 (m, 3H), 7,42-7,36 (m, 1H), 4,09-3,97 (m, 2H), 3,69-3,57 (m, 2H), 3,47 (s, 2H), 3,43-3,32 (m, 1H), 2,88-2,71 (m, 2H), 2,70-2,66 (m, 2H),

2,64-2,57 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,28-2,16 (m, 2H), 1,59-1,48 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 419 [M+H]⁺.

Ejemplo 30: 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona (45)

5

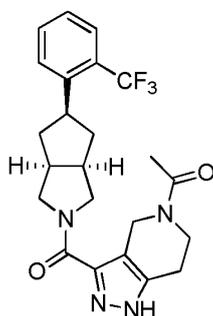


Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-C, se convirtieron (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona y cloruro de metanosulfonilo en 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (77,2 mg, 86 %): pf 215-219 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,04 (s, 1H), 7,71-7,60 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,44-4,34 (m, 2H), 4,12-4,02 (m, 2H), 3,73-3,58 (m, 2H), 3,53-3,33 (m, 3H), 2,93 (s, 3H), 2,88-2,71 (m, 4H), 2,30-2,17 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 483 [M+H]⁺.

10

15

Ejemplo 31: 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-6,7-dihidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-5(4*H*)-il)etanona (46)



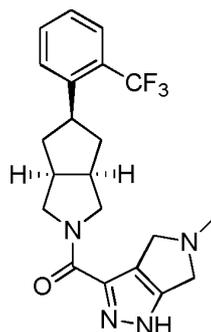
20

Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-B, se convirtieron clorhidrato de (4,5,6,7-tetrahidro-1*H*-pirazolo[4,3-*c*]piridin-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona y cloruro de acetilo en 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carbonil)-4,5-dihidro-1*H*-pirazolo[3,4-*c*]piridin-6(7*H*)-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (57,2 mg, 69 %): pf 191-199 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,01-12,94 (s, 1H), 7,70-7,60 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,66-4,51 (m, 2H), 4,12-3,99 (m, 2H), 3,75-3,58 (m, 4H), 3,44-3,33 (m, 1H), 2,89-2,70 (m, 3H), 2,68-2,62 (m, 1H), 2,29-2,16 (m, 2H), 2,11-2,04 (m, 3H), 1,62-1,47 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 447 [M+H]⁺; pureza según HPLC > 99 % (Método I).

25

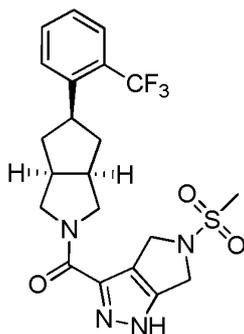
30

Ejemplo 32: (5-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol[3,4-*c*]pirazol-3-il)((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (47)



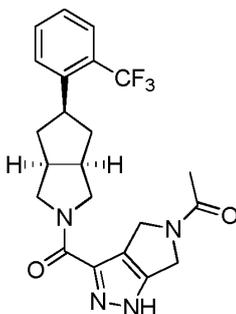
Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-J, se convirtieron clorhidrato de (1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona y formaldehído en (5-metil-1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (33 mg, 27 %): pf 156-159 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,95 (s, 1H), 7,70-7,67 (m, 1H), 7,66-7,61 (m, 2H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,12-3,48 (m, 8H), 3,42-3,33 (m, 1H), 2,89-2,69 (m, 2H), 2,28-2,14 (m, 2H), 1,62-1,47 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 405 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 33:** (5-(metilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (48)



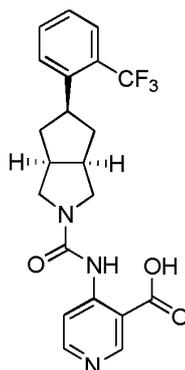
15 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-I, se convirtieron clorhidrato de (1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona y cloruro de metanosulfonylo en (5-(metilsulfonyl)-1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona (49 mg, 62 %) en forma de un sólido de color blanco: pf 202-205 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,41-13,18 (m, 1H), 9,04 (m, 1H), 7,74-7,60 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 4,62-4,50 (m, 2H), 4,46-4,41 (m, 2H), 4,14-4,03 (m, 1H), 3,82-3,55 (m, 3H), 3,44-3,33 (m, 1H), 3,05-2,99 (m, 3H), 2,91-2,70 (m, 2H), 2,29-2,18 (m, 2H), 1,62-1,49 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 469 [M+H]⁺.

20 **Ejemplo 34:** 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)pirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*, 4*H*, 6*H*)-il)etanona (49)



25 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-H, se convirtieron clorhidrato de (1,4,5,6-tetrahidropirrol-2(1*H*)-il)pirazol-3-il) ((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)metanona y cloruro de acetilo en 1-(3-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carbonil)pirrolo[3,4-*c*]pirazol-5(1*H*,4*H*,6*H*)-il)etanona en forma de un sólido de color blanco (20 mg, 28 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,36-13,14 (m, 1H), 7,74-7,58 (m, 3H), 7,43-7,35 (m, 1H), 4,78-4,70 (m, 1H), 4,65-4,60 (m, 1H), 4,57-4,46 (m, 1H), 4,41-4,37 (m, 1H), 4,10-4,05 (m, 1H), 3,80-3,57 (m, 3H), 3,43-3,33 (m, 1H), 2,92-2,71 (m, 2H), 2,28-2,18 (m, 2H), 2,07-2,01 (m, 3H), 1,61-1,50 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 433 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 35:** ácido 4-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)nicotínico (50)

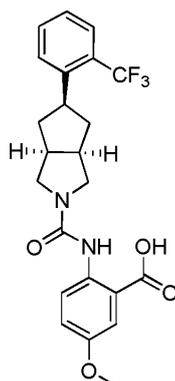


5 Etapa A: A una solución de trifosgeno (0,148 g, 0,500 mmol) en CH₂Cl₂ (3,0 ml) en atmósfera de N₂, enfriada a -78 °C, se añadió lentamente piridina (0,158 g, 2,00 mmol), y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 10 minutos. Se añadió una solución de clorhidrato de (3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,292 g, 1,00 mmol) en CH₂Cl₂ (2,0 ml) y la solución resultante se agitó a -78 °C durante 30 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con HCl 1 N (8 ml) y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución saturada de NaHCO₃ (40 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando cloruro de (3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbonilo en forma de un sólido de color amarillo claro (170 mg, 53 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,81 (d, *J*= 8,4 Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 318 [M+H]⁺.

15 Etapa B: A una solución de cloruro de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbonilo (0,170 g, 0,536 mmol) en THF (3,0 ml), se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,064 g, 0,536 mmol) y 4-aminonicotinato metílico (0,081 g, 0,536 mmol), y la solución resultante se calentó a 68 °C durante 4 horas. La reacción se diluyó con H₂O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 al 5 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,1 %), dando 4-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta [c]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico en forma de un sólido de color blanco (140 mg, 60 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,46 (s a, 1H), 8,98 (d, *J* = 0,3 Hz, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,0 Hz, 1H), 8,46 (d, *J* = 6,3 Hz, 1H), 7,79 (d, *J* = 8,1 Hz, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,43-7,35 (m, 1H), 3,91 (s, 3H), 3,75-3,61 (m, 2H), 3,52-3,35 (m, 3H), 2,94-2,81 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,72-1,56 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 434 [M+H]⁺.

25 Etapa C: A una solución de 4-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico (0,138 g, 0,311 mmol) en THF (6,2 ml) y CH₃OH (3,2 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,130 g, 3,11 mmol) en H₂O (1,6 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, luego se acidificó a pH 4 con HCl 2 N, y se diluyó con H₂O (50 ml). Se recogieron los sólidos resultantes por filtración y se secaron, proporcionando ácido 4-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotínico en forma de un sólido de color amarillo claro (130 mg, >99 %): pf.: 245-255 °C descomp.; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,43-12,71 (m, 1H), 8,92 (m, 1H), 8,53 (d, *J* = 6,5 Hz, 1H), 8,44 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,42-7,36 (m, 1H), 3,75-3,62 (m, 2H), 3,53-3,35 (m, 3H), 2,93-2,79 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,67-1,58 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]⁺.

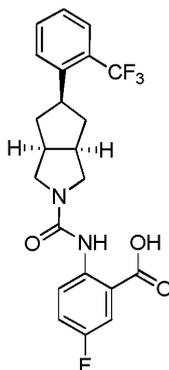
35 **Ejemplo 36:** ácido 5-metoxi-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico (51)



Etapa A: A una solución de cloruro de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonilo (0,100 g, 0,315 mmol) en THF (1,8 ml), se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,041 g, 0,315 mmol) y 2-amino-5-metoxibenzoato metílico (0,057 g, 0,315 mmol). La solución resultante se calentó a 68 °C durante 18 h. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), dando 5-metoxi-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de una película de color blanco (94,9 mg, 65 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 10,27 (s, 1H), 8,59 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,60 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,55-7,46 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 1H), 7,13 (dd, *J* = 9,5; 3,5 Hz, 1H), 3,92 (s, 3H), 3,81 (s, 3H), 3,76-3,72 (m, 2H), 3,59-3,48 (m, 3H), 2,93-2,85 (m, 2H), 2,41-2,33 (m, 2H), 1,68-1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 463 [M+H]⁺.

Etapa B: A una solución de 5-metoxi-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (0,092 g, 0,199 mmol) en THF (3,9 ml) y CH₃OH (2,0 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,084 g, 1,99 mmol) en H₂O (1,0 ml). Se agitó la mezcla durante 2 horas, luego se acidificó con HCl 2 N, y se diluyó con H₂O (50 ml). Se recogieron los sólidos resultantes por filtración, proporcionando ácido 5-metoxi-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (77,2 mg, 86 %): pf 176-179 °C descomp.; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,56 (s, 1H), 10,42 (s, 1H), 8,43 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,59 (m, 2H), 7,43 (d, *J* = 3,0 Hz, 1H), 7,42-7,36 (m, 1H), 7,18 (dd, *J* = 9,5; 3,0 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,65-3,58 (m, 2H), 3,46-3,36 (m, 3H), 2,90-2,79 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,66-1,57 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 449 [M + H]⁺.

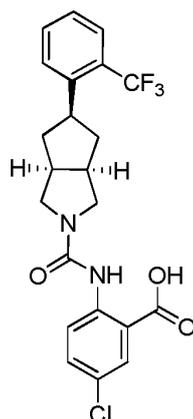
Ejemplo 37: ácido 5-fluoro-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico (52)



Etapa A: A una solución de cloruro de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonilo (0,100 g, 0,315 mmol) en THF (1,8 ml), se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,041 g, 0,315 mmol) y 2-amino-5-fluorobenzoato metílico (0,064 g, 0,378 mmol). La solución resultante se calentó a 68 °C durante 5 h. La reacción se diluyó con H₂O (30 ml) y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 10 % en hexanos), dando 5-fluoro-2-((3a*R*, 5*S*, 6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de una película de color naranja claro (101 mg, en bruto): MS (ESI+) *m/z* 451 [M+H]⁺.

Etapa B: A una solución de 5-fluoro-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (0,101 g, 0,224 mmol) en THF (4,4 ml) y CH₃OH (2,3 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,094 g, 2,24 mmol) en H₂O (1,2 ml). La mezcla se agitó durante 18 horas, luego se acidificó con HCl 2 N, se diluyó con H₂O (20 ml), y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió mediante columna en fase inversa (CH₃CN del 0 % al 100 % en H₂O). Seguida de HPLC preparativa (Phenomenex Luna C18 (2), 250,0 x 50,0 mm, 15 micrómetros, H₂O con TFA al 0,05 % y CH₃CN con TFA al 0,05 %), proporcionando ácido 5-fluoro-2-((3a*R*, 5*r*, 6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (11 mg, 12 %): pf 176-180 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,83 (s, 1H), 10,65 (s, 1H), 8,57-8,51 (m, 1H), 7,75 (d, *J* = 8,5 Hz, 1H), 7,69-7,59 (m, 3H), 7,46-7,36 (m, 2H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,47-3,36 (m, 3H), 2,90-2,81 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,68-1,58 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 437 [M+H]⁺.

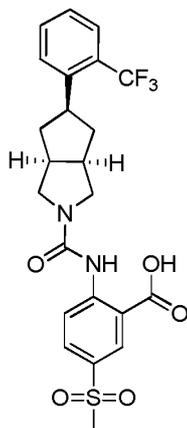
Ejemplo 38: ácido 5-cloro-2-((3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico (53)



Etapa A: A una solución de 2-amino-5-clorobenzoato metílico (0,058 g, 0,315 mmol) en DMF (2,7 ml) enfriada hasta -10 °C en atmósfera de N₂, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,019 g, 0,473 mmol) y la solución resultante se agitó a -10 °C durante 20 minutos. Se añadió una solución de cloruro de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbonilo (0,100 g, 0,315 mmol) en DMF (0,55 ml) y se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2,5 h. La reacción se diluyó cuidadosamente con H₂O (30 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 2 N, y se extrajo con EtOAc (4 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (4 x 30 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂ con AcOH al 0,1 %) seguido de cromatografía de columna en fase inversa (CH₃CN del 0 % al 100 % en H₂O). El residuo obtenido se purificó con TLC preparativa (Analtech, 20 x 20 cm, 1000 micrómetros, con CH₃OH al 5 % en CH₂Cl₂), dando ácido 5-cloro-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 23 %): pf 188-193 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,92 (s a, 1H), 10,85 (s a, 1H), 8,56 (d, *J* = 9,5 Hz, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,76 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,68-7,54 (m, 3H), 7,42-7,35 (m, 1H), 3,67-3,58 (m, 2H), 3,48-3,35 (m, 3H), 2,90-2,80 (m, 2H), 2,28-2,19 (m, 2H), 1,67-1,53 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 453 [M+H]⁺.

Ejemplo 39: ácido 5-(metilsulfonil)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico (54)

20



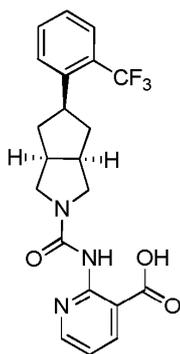
Etapa A: A una solución de 2-amino-5(metilsulfonil)benzoato metílico (0,116 g, 0,506 mmol) en DMF (4,4 ml) enfriada hasta -10 °C en atmósfera de N₂, se añadió NaH (al 60 % en aceite mineral, 0,024 g, 0,606 mmol) y la solución resultante se agitó a -10 °C durante 30 minutos. Se añadió una solución de cloruro de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta [c]pirrol-2(1H)-carbonilo (0,192 g, 0,606 mmol) en DMF (1,1 ml), se dejó calentar la reacción hasta la temperatura ambiente y se agitó durante 2 horas. La reacción se diluyó cuidadosamente con H₂O (20 ml), se acidificó a pH 2 con HCl 2 N, y se extrajo con EtOAc (3 x 40 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera (2 x 30 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 70 % en hexanos) seguido de cromatografía de columna en fase inversa (CH₃CN del 0 % al 100 % en H₂O), dando 5-(metilsulfonil)-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de una película de color blanco (76,2 mg, 29 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 10,91 (s a, 1H), 8,93 (d, *J* = 9,3 Hz, 1H), 8,61 (d, *J* = 2,1 Hz, 1H), 8,01 (dd, *J* = 9,0; 2,4 Hz, 1H), 7,62 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,55-7,47 (m, 2H), 7,33-7,27 (m, 1H), 3,97 (s, 3H), 3,86-3,73 (m, 2H), 3,64-3,47 (m, 3H), 3,06 (s, 3H), 2,98-2,86 (m, 2H), 2,46-2,33 (m, 2H), 1,71-1,58 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 511 [M+H]⁺.

35

Etapa B: A una solución de 5-(metilsulfonyl)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (0,075 g, 0,147 mmol) en THF (2,9 ml) y CH₃OH (1,5 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,062 g, 1,47 mmol) en H₂O (0,74 ml). Se agitó la mezcla durante 5 horas, luego se acidificó a pH 2 con HCl 2 N y se diluyó con H₂O (30 ml). El precipitado resultante se recogió por filtración y se secó, proporcionando

5 ácido 5-(metilsulfonyl)-2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil) fenil) octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (52 mg, 71 %): pf 175-181 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,09 (s a, 1H), 11,09 (s a, 1H), 8,77 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 8,42 (d, *J* = 2,5 Hz, 1H), 8,04 (dd, *J* = 9,0; 2,5 Hz, 1H), 7,77 (d, *J* = 8,0 Hz, 1H), 7,67-7,60 (m, 2H), 7,42-7,37 (m, 1H), 3,72-3,64 (m, 2H), 3,52-3,46 (m, 2H), 3,45-3,32 (m, 1H), 3,20 (s, 3H), 2,92-2,84 (m, 2H), 2,28-2,20 (m, 2H), 1,69-1,59 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 497 [M+H]⁺.

10 **Ejemplo 40: ácido 2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)nicotínico (55)**

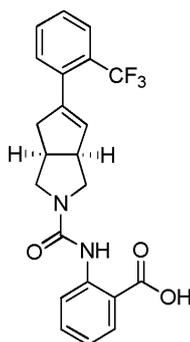


15 Etapa A: Se agitó una solución de cloruro de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carbonilo (0,300 g, 0,946 mmol) en NH₃ 7 N en CH₃OH (4,0 ml) durante 1 hora. La reacción se concentró con Et₂O₃ y se secó, proporcionando (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida en forma de un sólido de color blanco (323 mg, >99 %): MS (ESI+) *m/z* 299 [M+H]⁺.

20 Etapa B: A una solución de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-carboxamida (0,100 g, 0,338 mmol), 2-cloronicotinato metílico (0,087 g, 0,507 mmol) y Cs₂CO₃ (0,134 g, 0,473 mmol) en tolueno desoxigenado (4,0 ml), se añadió Pd(OAc)₂ (0,022 g, 0,0338 mmol) y BINAP racémico (0,042 g, 0,0676 mmol), y la solución resultante se calentó a reflujo durante 2 horas. La solución resultante se enfrió y se filtró a través de Celite, que se aclaró con EtOAc. El filtrado se lavó con salmuera (3 x 30 ml) y se concentró a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 5 % en CH₂Cl₂ con NH₄OH al 0,01 %), dando 2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico en forma de una película de color naranja claro (46 mg, 31 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10,41 (s a, 1H), 8,69 (dd, *J* = 4,8; 1,8 Hz, 1H), 8,32 (dd, *J* = 7,8; 1,8 Hz, 1H), 7,61 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,57-7,47 (m, 2H), 7,31-7,27 (m, 1H), 7,00 (dd, *J* = 7,8; 4,8 Hz, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,84-3,74 (m, 2H), 3,68-3,60 (m, 2H), 3,58-3,43 (m, 1H), 2,95-2,83 (m, 2H), 2,43-2,32 (m, 2H), 1,72-1,57 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 434 [M+H]⁺.

35 Etapa C: A una solución de 2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico (0,039 g, 0,090 mmol) en THF (4,0 ml) y CH₃OH (1,9 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (0,037 g, 0,900 mmol) en H₂O (1,1 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, luego se neutralizó con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (4 x 20 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida y el residuo resultante se cromatografió mediante cromatografía de columna en fase inversa (CH₃CN del 0 % al 60 % en H₂O), dando ácido 2-((3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)nicotínico en forma de un sólido de color blanco (21 mg, 55 %): pf 129-133 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 14,00 (s a, 1H), 8,45-8,30 (m, 2H), 7,76 (d, *J* = 7,8 Hz, 1H), 7,70-7,60 (m, 2H), 7,45-7,34 (m, 1H), 7,17-7,09 (m, 1H), 3,69-3,58 (m, 2H), 3,56-3,46 (m, 2H), 3,45-3,16 (m, 1H), 2,94-2,76 (m, 2H), 2,31-2,17 (m, 2H), 1,70-1,54 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]⁺.

45 **Ejemplo 41: ácido 2-((3*aS*, 6*aR*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3*a*,4,6*a*-hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)benzoico (56)**

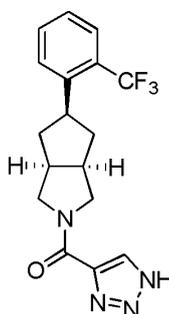


5 Etapa A: A una solución de 5-(2-(trifluorometil) fenil)-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato (3aR,6aS)-*terc*-butílico (7, 120 mg, 0,34 mmol) en CH₂Cl₂ (3 ml), se añadió TFA (3 ml) y la solución resultante se agitó a temperatura ambiente durante 3 horas. La reacción se concentró a presión reducida, proporcionando la sal TFA de (3aS, 6aR)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol en forma de un sólido de color blanquecino (146 mg, >99 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 9,21 (s a, 1H), 8,18 (s a, 1H), 7,67 (d, J = 7,8 Hz, 1H), 7,51-7,34 (m, 3H), 5,57 (s, 1H), 3,82 (s a, 1H), 3,62-3,54 (m, 2H), 3,39-3,09 (m, 4H), 2,62-2,56 (m, 1H).

10 Etapa B: Se agitó una solución de sal TFA de (3aS, 6aR)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol (159 mg, 0,43 mmol), 2-isocianatobenzoato metílico (91 mg, 0,51 mmol) y Et₃N (0,14 ml, 1,0 mmol) en CH₂Cl₂ (6 ml) durante 64 horas a temperatura ambiente. Después de este tiempo, la reacción se diluyó con solución acuosa saturada de NaHCO₃ (30 ml) y se extrajo con diclorometano (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 100 % en hexanos), dando 2-((3aS,6 aR)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (114 mg, 62 %): RMN ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 8,66 (dd, J = 8,4; 0,9 Hz, 1H), 8,02-7,98 (m, 1H), 7,66-7,64 (m, 1H), 7,54-7,34 (m, 4H), 6,99-6,93 (m, 1H), 5,67 (s a, 1H), 4,02-3,90 (m, 4H), 3,81-3,67 (m, 3H), 3,37-3,31 (m, 1H), 3,16-2,97 (m, 2H), 2,58-2,53 (m, 1H).

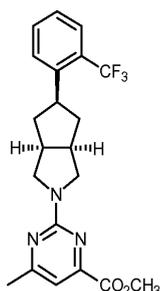
20 Etapa C: A una solución en agitación de 2-((3aS, 6aR)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoato metílico (114 mg, 0,26 mmol) en CH₃OH (4 ml) y THF (4 ml), se añadió una solución de LiOH·H₂O (110 mg, 2,62 mmol) en H₂O (2 ml). La mezcla se agitó durante 4 horas a temperatura ambiente, se diluyó con más H₂O (10 ml), y se acidificó con HCl 2 N a pH 6. Se recogieron los sólidos resultantes por filtración y se secaron a presión reducida, proporcionando ácido 2-((3aS, 6aR)-5-(2-(trifluorometil)fenil)-1,2,3,3a,4,6a-hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)benzoico en forma de un sólido de color blanco (85 mg, 79 %): pf 148-152 °C; RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,50 (s a, 1H), 10,74 (s, 1H), 8,50 (d, J = 8,5 Hz, 1H), 7,96-7,94 (m, 1H), 7,73-7,42 (m, 6H), 7,01-6,98 (m, 1H), 5,68 (s, 1H), 3,83-3,79 (m, 1H), 3,64-3,55 (m, 3H), 3,31-2,96 (m, 3H), MS (ESI⁻) *m/z* 415 [M-H]⁻.

30 **Ejemplo 42: (1H-1,2,3-triazol-4-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona (57)**



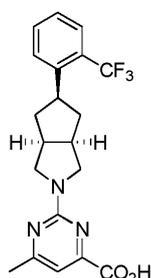
35 Etapa A: Siguiendo el procedimiento general PG-A1, se convirtieron clorhidrato de (335,635)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol y ácido 15-1,2,3-triazol-5-carboxílico en (1H-1,2,3-triazol-4-il)((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil) hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)metanona en forma de un sólido de color blanco (0,039 g, 53 %): pf 163-165 °C; RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 15,46 (s a, 1H), 8,32 (s a, 1H), 7,73-7,60 (m, 3H), 7,41-7,36 (m, 1H), 4,04-4,02 (m, 1H), 3,76-3,61 (m, 2H), 3,98-3,96 (m, 1H), 2,89-2,78 (m, 2H), 2,26-2,22 (m, 2H), 1,64-1,53 (m, 2H); MS (ESI⁺) *m/z* 351 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 43: 6-metil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (58)**



El compuesto anterior se preparó de acuerdo con Procedimiento General PG-K1.

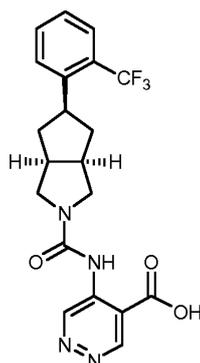
5 **Ejemplo 44: Preparación de ácido 6-metil-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidina-4-carboxílico (59)**



10 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 1,0 g, 3,43 mmol) y Et₃N (1,43 ml, 10,29 mmol) en DMF (50 ml), se añadió un 2-cloro-6-metilpirimidin-4-carboxilato metílico (0,641 g, 3,43 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 6-metil-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (1,20 g, 86 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,61 (m, 1H), 7,58 (m, 2H), 7,23 (m, 1H), 7,05 (s, 1H), 3,95 (s, 3H), 3,82 (m, 4H), 3,59 (m, 1H), 2,92 (m, 2H), 2,44 (s, 3H), 2,40 (m, 2H), 1,69 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

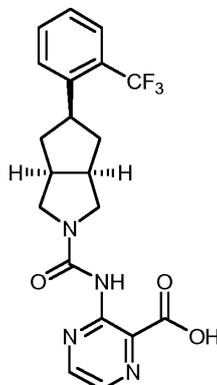
20 Etapa B: Se agitó una solución de 6-metil-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (1,2 g, 2,95 mmol) y NaOH 2 N (20 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (40 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 6-metil-2-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (1,0 g, 86 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,62 (m, 1H), 7,53 (m, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,13 (s, 1H), 3,84 (s, 4H), 3,83,56 (m, 1H), 2,99 (m, 2H), 2,48 (s, 3H), 2,41 (m, 2H), 1,67 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 392 [M+H]⁺.

30 **Ejemplo 45: ácido 5-((3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)piridazina-4-carboxílico (60)**



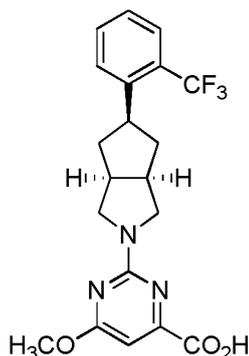
El compuesto anterior se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 50.

5 **Ejemplo 46:** ácido 3-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol-2-carboxamido)pirazin-2-carboxílico (61)



10 El compuesto anterior se preparó de acuerdo con el método descrito anteriormente para la síntesis del compuesto 50.

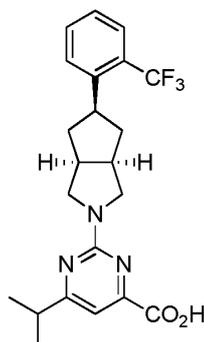
Ejemplo 47: Preparación de ácido 6-metoxi-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico (62)



15 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (9, 0,500 g, 1,71 mmol) y Et₃N (0,52 ml, 5,14 mmol) en DMF (20 ml), se añadió 2-cloro-6-metoxipirimidin-4-carboxilato metílico (0,346 g, 1,71 mmol), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 6-metoxi-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,590 g, 82 %): MS (ESI+) *m/z* 422 [M+H]⁺.

25 Etapa B: Se agitó una solución de 6-metoxi-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxilato (0,500 g, 1,18 mmol) y NaOH 2 N (10 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 6-metoxi-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,415 g, 86 %): RMN de ¹H (300 MHz, CDCl₃) δ 7,73 (m, 1H), 7,64 (m, 2H), 7,36 (m, 1H), 6,51 (s, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,76 (m, 2H), 3,72 (m, 2H), 2,88 (m, 2H), 2,22 (m, 2H), 1,67 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 408 [M+H]⁺.

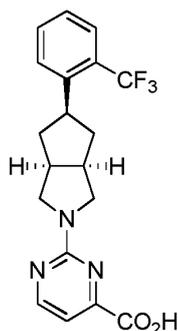
35 **Ejemplo 48:** Preparación de ácido 6-isopropil-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidina-4-carboxílico (63)



5 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,500 g, 1,71 mmol) y Et₃N (0,52 ml, 5,14 mmol) en DMF (20 ml), se añadió 2-cloro-6-isopropilpirimidina-4-carboxilato metílico (0,367 g, 1,71 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 6-isopropil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,555 g, 75 %): MS (ESI+) *m/z* 434 [M+H]⁺.

15 Etapa B: Se agitó una solución de 6-isopropil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,500 g, 1,15 mmol) y NaOH 2 N (10 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 6-isopropil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,396 g, 82 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,21 (s a, 1H), 7,72 (m, 1H), 7,65, (m, 2H), 7,39 (m, 2H), 7,01, (s, 1H), 3,75 (m, 2H), 3,71, (m, 2H), 3,42 (m, 1H), 2,90, (m, 3H), 2,49 (m, 2H), 1,66 (m, 2H), 1,23 (s, 6H); MS (ESI+) *m/z* 420 [M+H]⁺.

25 **Ejemplo 49: Preparación de ácido 2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico (64)**

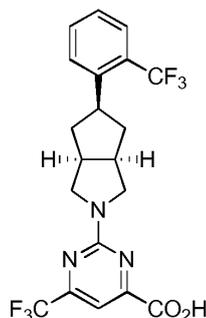


30 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et₃N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloropirimidin-4-carboxilato metílico (0,029 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,055 g, 77 %): MS (ESI+) *m/z* 392 [M+H]⁺.

40 Etapa B: Se agitó una solución de 2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,050 g, 0,12 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-

(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,044 g, 92 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,56 (s, 1H), 7,71 (m, 1H), 7,65 (m, 2H), 7,39 (m, 1H), 7,06 (s, 1H), 3,73 (m, 2H), 3,64 (m, 2H), 3,43 (m, 1H), 2,86 (m, 2H), 2,30 (m, 2H), 1,64 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

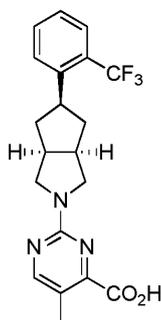
5 **Ejemplo 50: Preparación de ácido 6-(trifluorometil)-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico (65)**



10 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et₃N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloro-6-(trifluorometil)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,041 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 6-(trifluorometil)-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,066 g, 85 %): MS (ESI+) *m/z* 460 [M+H]⁺.

20 Etapa B: Se agitó una solución de 6-(trifluorometil)-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il) pirimidin-4-carboxilato metílico (0,050 g, 0,13 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 6-(trifluorometil)-2-((3*aR*, 5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,053 g, 92 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 13,92 (s a, 1H), 7,57 (m, 1H), 7,65 (m, 1H), 7,59 (m, 1H), 7,40 (m, 1H), 7,33 (s, 1H), 3,78 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,30 (m, 1H), 2,93 (m, 2H), 2,29 (m, 2H), 1,64 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 446 [M+H]⁺.

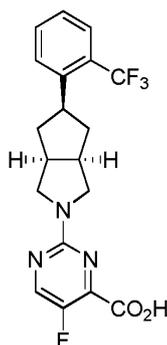
30 **Ejemplo 51: Preparación de ácido 5-metil-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxílico (66)**



35 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et₃N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloro-5-metilpirimidin-4-carboxilato metílico (0,031 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 5-metil-2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,015 g, 22 %): MS (ESI+) *m/z* 406 [M+H]⁺.

Etapa B: Se agitó una solución de 5-metil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,015 g, 0,04 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 5-metil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,013 g, 92 %): RMN ¹H (300 MHz, CD₃OD) δ 8,12 (s, 1H), 7,67-7,78 (m, 3H), 7,31 (m, 1H), 3,41-3,61 (m, 5H), 2,91 (m, 2H), 2,34 (m, 4H), 2,15 (s, 3H), 1,67 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 392 [M+H]⁺.

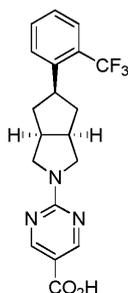
Ejemplo 52: Preparación de ácido 5-fluoro-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico (67)



Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et₃N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloro-5-fluoropirimidina-4-carboxilato metílico (0,032 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 5-fluoro-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,030 g, 42 %): MS (ESI+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Etapa B: Se agitó una solución de 5-fluoro-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,030 g, 0,07 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 5-fluoro-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,026 g, 93 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,15 (s, 1H), 7,65-7,69 (m, 3H), 7,37 (m, 1H), 3,57 (m, 4H), 3,38 (m, 1H), 2,84 (m, 2H), 2,28 (m, 2H), 1,59 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 394 [M+H]⁺.

Ejemplo 53: Preparación de ácido 2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-5-carboxílico (68)

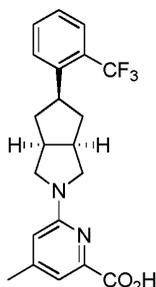


Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5R,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et₃N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloropirimidin-5-carboxilato metílico (0,029 g, 0,17 mmol) y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y

salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidro-ciclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-5-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,035 g, 52 %): MS (ESI+) *m/z* 392 [M+H]⁺.

5 Etapa B: Se agitó una solución de 2-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-5-carboxilato metílico (0,030 g, 0,07 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 2-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)pirimidin-5-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,026 g, 91 %): RMN de ¹H (500 MHz, CDCl₃) δ 8,90 (s a, 1H), 7,32-7,51 (m, 3H), 7,21 (m, 3H), 3,41-3,91 (m, 5H), 2,89 (m, 2H), 2,32 (m, 2H), 1,64 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 378 [M+H]⁺.

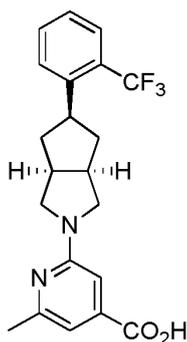
15 **Ejemplo 54: Preparación de ácido 4-metil-6-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)picolínico (69)**



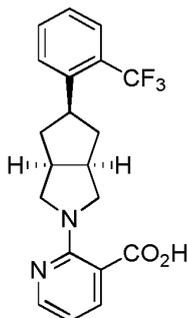
20 Etapa A: Se agitó una mezcla de clorhidrato de (3a*R*,5*R*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (9, 0,158 g, 0,54 mmol), 6-cloro-4-metilnicotinato metílico (0,100 g, 0,54 mmol), Pd(OAc)₂ (0,011 g, 0,05 mmol), Xanphos (0,011 g), y Cs₂CO₃ (0,050 g, 0,15 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 4-metil-6-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)picolinato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,129 g, 59 %).

30 Etapa B: Se agitó una solución de 4-metil-6-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il) picolinato metílico (0,129 g, 0,07 mmol) y NaOH 2 N (10 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 4-metil-6-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)picolínico en forma de un sólido de color blanquecino (0,106 g, 88 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,51 (s a, 1H), 7,71 (m, 3H), 7,61 (m, 1H), 7,14 (s, 1H), 6,62 (s, 1H), 3,55 (m, 4H), 3,34 (m, 4H), 2,88 (m, 2H), 2,29 (m, 5H), 1,62 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 391 [M+H]⁺.

40 **Ejemplo 55: Preparación de ácido 2-metil-6-((3a*R*,5*r*,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)isonicotínico (70)**

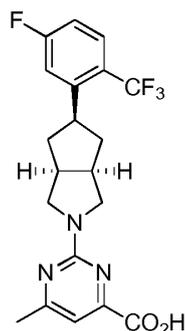


- Etapa A: Se agitó una mezcla de clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (**9**, 0,160 g, 0,55 mmol), 2-cloro-6-metilisonicotinato metílico (0,101 g, 0,55 mmol), Pd(OAc)₂ (0,011 g, 0,05 mmol), Xanphos (0,011 g), y Cs₂CO₃ (0,050 g, 0,15 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-metil-6-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)isonicotinato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,140 g, 63 %).
- Etapa B: Se agitó una solución de 2-metil-6-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)isonicotinato metílico (0,140 g, 0,08 mmol) y NaOH 2 N (10 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 2-metil-6-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)isonicotínico en forma de un sólido de color blanquecino (0,124 g, 86 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 12,81 (s, 1H), 7,77 (s, 1H), 7,66 (m, 3H), 7,40 (m, 1H), 6,60 (s, 1H), 3,52 (m, 4H), 3,45 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,36 (s, 3H), 2,24 (m, 2H), 1,60 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 391 [M+H]⁺.
- Ejemplo 56: Preparación de ácido 2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)-fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotínico (71)**



- Etapa A: Se agitó una mezcla de clorhidrato de (3*aR*,5*R*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[*c*]pirrol (**9**, 0,160 g, 0,55 mmol), 2-cloronicotinato metílico (0,071 g, 0,41 mmol), Pd(OAc)₂ (0,011 g, 0,05 mmol), Xanphos (0,011 g), y Cs₂CO₃ (0,050 g, 0,15 mmol) en tolueno (10 ml) a 110 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,07 g, 33 %).
- Etapa B: Se agitó una solución de 2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotinato (0,70 g, 0,18 mmol) y NaOH 2 N (10 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (20 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)nicotínico en forma de un sólido de color blanquecino (0,057 g, 85 %): RMN de ¹H (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8,20 (s, 1H), 7,79 (m, 1H), 7,63 (m, 3H), 7,39 (m, 1H), 6,71 (s, 1H), 3,53 (m, 4H), 3,48 (m, 1H), 2,80 (m, 2H), 2,24 (m, 2H), 1,61 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 377 [M+H]⁺.

- Ejemplo 57: Preparación de ácido 2-((3*aR*,5*r*,6*aS*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[*c*]pirrol-2(1*H*)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico (72)**



5 Etapa A: A una mezcla desgasificada en N₂ de 5-(((trifluorometil)sulfonyl)oxi)-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta [c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3a*S*,6a*S*)-*tert*-butílico (**6**, 5,0 g, 14,0 mmol), ácido (5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)borónico (2,91 g, 14,0 mmol) y una solución acuosa 2 M de Na₂CO₃ (100 ml) en DME (200 ml), se añadió Pd(PPh₃)₄ (0,500 g, 1,4 mmol). La mezcla se calentó a 80 °C durante 6 horas, entonces se enfrió hasta la temperatura ambiente y se diluyó con H₂O (500 ml). La mezcla acuosa se extrajo con EtOAc (2 x 200 ml) y los extractos orgánicos combinados se lavaron con H₂O (200 ml) y salmuera (200 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 330 g, EtOAc del 0 % al 10 % en hexanos), dando 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3a*R*,6a*S*)-*tert*-butílico en forma de un aceite viscoso transparente (4,88 g, 94 %).

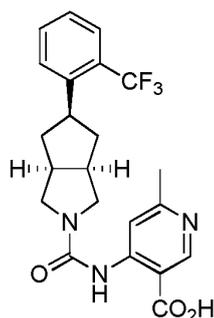
15 Etapa B: Se sometió una mezcla de 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-3,3a,6,6a-tetrahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (4,8 g, 12,9 mmol) y Pd al 10 %/C (1,57 g, húmedo, 10 % p/p) en CH₃OH (50 ml) a una atmósfera de gas H₂ (275,8 kPa [40 psi]) usando un aparato de agitación Parr durante 16 horas a temperatura ambiente. Se filtró la mezcla a través de Celite y el filtrado se concentró a presión reducida. El residuo resultante se purificó por cromatografía en columna ultrarrápida (unidad CombiFlash Rf de Isco, columna Rediseq de 40 g, EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato (3a*R*,5r,6a*S*)-*tert*-butílico en forma de un aceite viscoso transparente (4,5 g, 95 %).

25 Etapa C: A una solución enfriada a 0 °C de 5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-carboxilato 3a*R*, 5r,6a*S*)-*tert*-butílico (4,50 g, 12,1 mmol) en CH₂Cl₂ (60 ml), se añadió una solución de HCl 2 M en Et₂O (100 ml) y la mezcla se dejó en agitación a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se diluyó con Et₂O (200 ml) y el producto precipitado se filtró, dando clorhidrato de (3a*R*,5r,6a*S*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)octahidro-ciclopenta[c]pirrol en forma de un sólido de color blanco (3,45 g, 92 %): MS (ESI+) *m/z* 274 [M+H]⁺.

30 Etapa D: A una solución de clorhidrato de (3a*R*,5r,6a*S*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil) fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (1,0 g, 3,23 mmol) y Et₃N (1,43 ml, 10,29 mmol) en DMF (50 ml), se añadió un 2-cloropirimidin-4-carboxilato metílico (0,641 g, 3,43 mmol), y la solución resultante se agitó a 60 °C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H₂O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H₂O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 2-(((3a*R*,5r,6a*S*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidro-ciclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (1,14 g, 84 %): MS (ESI+) *m/z* 424 [M+H]⁺.

40 Etapa E: Se agitó una solución de 2-(((3a*R*,5r,6a*S*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)-6-metilpirimidina-4-carboxilato metílico (1,0 g, 2,36 mmol) y NaOH 2 N (20 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (40 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂), dando ácido 2-(((3a*R*,5r,6a*S*)-5-(5-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1*H*)-il)-6-metilpirimidin-4-carboxílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,831 g, 86 %): ¹H RMN (500 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,74 (m, 1H), 7,54 (m, 1H), 7,24 (m, 1H), 6,63 (s, 1H), 3,63 (m, 4H), 3,58 (m, 1H), 2,82 (m, 2H), 2,36 (m, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,61 (m, 2H); MS (ESI+) *m/z* 410 [M+H]⁺.

Ejemplo 58: Preparación de ácido 6-metil-4-((3a*R*,5r,6a*S*)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotínico (73)

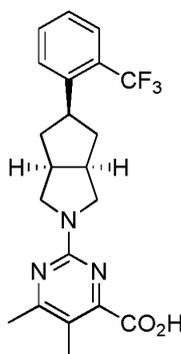


5 Etapa A: A una solución de trifosgeno (0,148 g, 0,500 mmol) en CH_2Cl_2 (3,0 ml) en atmósfera de N_2 , enfriada a -78°C , se añadió lentamente piridina (0,158 g, 2,00 mmol), y la solución resultante se agitó a -78°C durante 10 minutos. Se añadió una solución de clorhidrato de (3aR, 5r, 6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (0,292 g, 1,00 mmol) en CH_2Cl_2 (2,0 ml) y la solución resultante se agitó a -78°C durante 30 minutos. La solución se calentó a temperatura ambiente y se agitó durante 2 h. La reacción se diluyó con HCl 1 N (8 ml) y se extrajo con CH_2Cl_2 (3 x 30 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con solución saturada de NaHCO_3 (40 ml) y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando cloruro de (3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil) hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbonilo en forma de un sólido de color amarillo claro (170 mg, 53 %): RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,81 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 7,69-7,60 (m, 2H), 7,44-7,35 (m, 1H), 3,85-3,75 (m, 1H), 3,71-3,54 (m, 2H), 3,51-3,43 (m, 1H), 3,42-3,36 (m, 1H), 2,91-2,75 (m, 2H), 2,25-2,12 (m, 2H), 1,70-1,55 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 318 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

15 Etapa B: A una solución de cloruro de (3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carbonilo (0,170 g, 0,536 mmol) en THF (3,0 ml), se añadieron *i*-Pr₂NEt (0,064 g, 0,536 mmol) y 4-amino-6-metilnicotinato metílico (0,080 g, 0,536 mmol), y la solución resultante se calentó a 68°C durante 4 horas. La reacción se diluyó con H_2O (20 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 30 ml). Los extractos orgánicos combinados se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH_3OH del 0 al 5 % en CH_2Cl_2 con NH_4OH al 0,1 %), dando 6-metil-4-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico en forma de un sólido de color blanco (142 mg, 61 %): MS (ESI+) m/z 435 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

25 Etapa C: A una solución de 6-metil-4-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotinato metílico (0,138 g, 0,311 mmol) en THF (6,2 ml) y CH_3OH (3,2 ml), se añadió una solución de $\text{LiOH}\cdot\text{H}_2\text{O}$ (0,130 g, 3,11 mmol) en H_2O (1,6 ml). La mezcla se agitó durante 3 horas, luego se acidificó a pH 4 con HCl 2 N, y se diluyó con H_2O (50 ml). Se recogieron los sólidos resultantes por filtración y se secaron, proporcionando ácido 6-metil-4-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxamido)nicotínico en forma de un sólido de color amarillo claro (127 mg, 94 %): RMN de ^1H (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 7,77 (m, 4H), 7,41 (m, 2H), 3,68 (m, 2H), 3,25-3,59 (m, 7H), 2,78 (m, 2H), 2,21 (m, 2H), 1,66 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 434 $[\text{M}+\text{H}]^+$.

Ejemplo 59: Preparación de ácido 5,6-dimetil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxílico (74)



35 Etapa A: A una solución de clorhidrato de (3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)octahidrociclopenta[c]pirrol (9, 0,050 g, 0,17 mmol) y Et_3N (0,05 ml, 0,51 mmol) en DMF (10 ml), se añadió 2-cloro-5,6-dimetilpirimidin-4-carboxilato metílico (0,037 g, 0,17 mmol), y la solución resultante se agitó a 60°C durante 16 horas. La reacción se diluyó con H_2O (200 ml) y se extrajo con EtOAc (3 x 100 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con H_2O (3 x 100 ml) y salmuera (100 ml), se secaron sobre Na_2SO_4 , se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (EtOAc del 0 % al 30 % en hexanos), dando 5,6-dimetil-2-

((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,026 g, 32 %): MS (ESI+) m/z 420 [M+H]⁺.

5 Etapa B: Se agitó una solución de 5,6-dimetil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico (0,020 g, 0,05 mmol) y NaOH 2 N (5 ml) en una mezcla a 1:1 de CH₃OH/THF (10 ml) a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla se neutralizó cuidadosamente a 0 °C con HCl 2 N y se extrajo con CH₂Cl₂ (3 x 10 ml). Se lavaron los extractos orgánicos combinados con salmuera, se secaron sobre Na₂SO₄, se filtraron y se concentraron a presión reducida. El residuo resultante se cromatografió sobre gel de sílice (CH₃OH del 0 % al 10 % en CH₂Cl₂) to 5,6-dimetil-2-((3aR,5r,6aS)-5-(2-(trifluorometil)fenil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-il)pirimidin-4-carboxilato metílico en forma de un sólido de color blanquecino (0,017 g, 92 %): RMN de ¹H (300 MHz, DMSO-*d*₆) δ 7,72 (m, 3H), 7,32 (m, 1H), 3,62 (m, 4H), 2,89 (m, 2H), 2,43 (s, 3H), 2,23 (m, 2H), 2,09 (s, 3H), 1,66 (m, 2H); MS (ESI+) m/z 406 [M+H]⁺.

15 Ejemplo 60: Unión a RBP4 de compuestos de octahidrociclopentapirroles

Se analizaron diversos compuestos enumerados en los Ejemplos 1-46 (compuestos 17-24 y 27-39 y 41-59) en dos ensayos *in vitro*, la unión a RBP4 (SPA) y la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol (HTRF) (Figura 8-9). Los compuestos se unieron a RBP4 y/o antagonizaron la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol. Esta actividad indica que los compuestos reducen los niveles de RBP4 y de retinol en suero.

20 Se ensayaron compuestos adicionales listados en los Ejemplos 47-59 (compuestos 62-74) en dos ensayos *in vitro*, la unión a RBP4 (SPA) y la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol (HTRF). Los compuestos se unieron a RBP4 y/o antagonizaron la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol (véase la siguiente Tabla 1). Esta actividad indica que los compuestos reducen los niveles de RBP4 y de retinol en suero.

25 **Tabla 1.**

Compuesto n.º	Ensayo de unión a SPA para RBP4: CI ₅₀ (nM)	Ensayo de HTRF para los antagonistas de la interacción de RBP4-TTR: CI ₅₀ (nM)
62	14,3	86,7
63	157,9	202,8
64	27,2	79,6
65	9,5	88,0
66	90,0	595,7
67	25,9	276,5
68	171,5	1860
69	14,0	294,9
70	53,2	228,8
71	43,8	381,7
72	54,3	49,2
73	23,9	235,2
74	48,7	123,1

Ejemplo 61: Unión a RBP4 de compuestos de octahidrociclopentapirroles adicionales

30 Un aspecto adicional de la invención proporciona análogos de los compuestos de los Ejemplos 1-46 que son activos como antagonistas de RBP4. Los análogos de los Ejemplos 1-46 descritos en el presente documento se unen análogamente a RBP4 y antagonizan la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol.

35 Se ensayan compuestos de octahidrociclopentapirroles adicionales, que son análogos a los descritos en el Ejemplo 1-46, en dos ensayos *in vitro*, la unión a RBP4 (SPA) y la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol (HTRF). Estos compuestos se unen a RBP4 y antagonizan la interacción de RBP4-TTR dependiente del retinol. Esta actividad indica que los compuestos reducen el nivel de RBP4 y de retinol en suero.

40 Ejemplo 62: Eficacia en un modelo de mamífero

Se ensaya la eficacia de los compuestos enumerados en el Ejemplo 1-46 en ratones de tipo silvestre y Abca4^{-/-}. El modelo de ratón Abca4^{-/-} manifiesta la acumulación acelerada de lipofuscina en el EPR y se considera un modelo de eficacia preclínico para un fármaco reductor de la acumulación de lipofuscina. Los compuestos se administran por vía oral durante 3 semanas a 30 mg/kg. Hay una reducción en el nivel de RBP4 en suero en los animales tratados. 45 Los niveles de A2E/isoA2E y otros bisretinoides se reducen en los ratones tratados. También se reducen los niveles de A2-DHP-PE y aRAL di-PE.

Se ensaya la eficacia de los compuestos enumerados en el Ejemplo 47-59 en ratones de tipo silvestre y *Abca4*^{-/-}. El modelo de ratón *Abca4*^{-/-} manifiesta la acumulación acelerada de lipofuscina en el EPR y se considera un modelo de eficacia preclínico para un fármaco reductor de la acumulación de lipofuscina. Los compuestos se administran por vía oral durante 3 semanas a 30 mg/kg. Hay una reducción en el nivel de RBP4 en suero en los animales tratados.

5 Los niveles de A2E/isoA2E y otros bisretinoides se reducen en los ratones tratados. También se reducen los niveles de A2-DHP-PE y aRAL di-PE.

Se ensaya la eficacia de compuestos de octahidrociclopentapirroles adicionales, que son análogos de los descritos en los Ejemplos 1-46, en ratones de tipo silvestre y *Abca4*^{-/-}. El modelo de ratón *Abca4*^{-/-} manifiesta la acumulación acelerada de lipofuscina en el EPR y se considera un modelo de eficacia preclínico para un fármaco reductor de la acumulación de lipofuscina. Los compuestos se administran por vía oral durante 3 semanas a 30 mg/kg. Se produce una reducción en el nivel de RBP4 en suero en los animales tratados. Los niveles de A2E/isoA2E y otros bisretinoides se reducen en los ratones tratados. También se reducen los niveles de A2-DHP-PE y aRAL di-PE.

15 Discusión

La degeneración macular asociada a la edad (DMAE) es la principal causa de ceguera en los países desarrollados. Su frecuencia es superior a la de la enfermedad de Alzheimer. No hay tratamiento para la forma seca más común de la DMAE. La DMAE seca es desencadenada por anomalías en el epitelio pigmentario de la retina (EPR), que se encuentra debajo de las células fotorreceptoras y proporciona un soporte metabólico fundamental a estas células fotosensibles. La disfunción del EPR induce la degeneración secundaria de los fotorreceptores en la parte central de la retina denominada mácula. Los datos experimentales indican que los niveles altos de lipofuscina inducen la degeneración del EPR y los fotorreceptores adyacentes en las retinas con DMAE atrófica. Además de la DMAE, la acumulación drástica de lipofuscina es el sello distintivo de la enfermedad de Stargardt (STGD), una forma hereditaria de degeneración macular juvenil. El principal componente citotóxico de la lipofuscina del EPR es un bisretinoide de piridinio A2E. La formación de A2E se produce en la retina de forma no enzimática y puede considerarse un subproducto del ciclo visual que funciona correctamente. Teniendo en cuenta los efectos citotóxicos establecidos de la A2E sobre el EPR y los fotorreceptores, la inhibición de la formación de A2E podría provocar un retraso en la pérdida visual en pacientes con DMAE seca y STGD. Se sugirió que los inhibidores del ciclo visual de moléculas pequeñas pueden reducir la formación de A2E en la retina y prolongar la supervivencia del EPR y los fotorreceptores en pacientes con DMAE seca y STGD. Las tasas del ciclo visual y de la producción de A2E en la retina dependen de la afluencia del todo-*trans*-retinol del suero al EPR. La absorción de retinol por el EPR depende de las concentraciones de retinol en suero. La regulación negativa farmacológica del retinol en suero es una estrategia de tratamiento válida para la DMAE seca y STGD. El retinol en suero se mantiene en circulación como un complejo terciario con la proteína de unión al retinol (RBP4) y la transtirretina (TTR). Sin interaccionar con la TTR, el complejo de RBP4-retinol se elimina rápidamente debido a la filtración glomerular. Se requiere la unión del retinol a RBP4 para la formación del complejo de RBP4-TTR; apo-RBP4 no interacciona con la TTR. De forma importante, el sitio de unión al retinol en la RBP4 está estéricamente próximo a la superficie de contacto que media la interacción de RBP4-TTR. Sin el deseo de quedar ligados a ninguna teoría científica, los datos del presente documento muestran que los antagonistas de RBP4 de molécula pequeña que desplazan al retinol de RBP4 e interrumpen la interacción de RBP4-TTR reducirán la concentración de retinol en suero, inhibirán la absorción del retinol en la retina y actuarán como inhibidores indirectos del ciclo visual reduciendo la formación de A2E citotóxica.

45 RBP4 en suero como diana farmacológica para la inhibición farmacológica del ciclo visual

Como las tasas del ciclo visual y de la producción de A2E en la retina dependen de la afluencia del todo-*trans*-retinol desde el suero al EPR (Figura 4), se ha sugerido que la regulación por disminución farmacológica parcial del retinol en suero puede representar un área diana en el tratamiento de la DMAE seca (11). El retinol en suero se une a la proteína de unión al retinol (RBP4) y se mantiene en circulación en forma de un complejo terciario con RBP4 y transtirretina (TTR) (Figura 5). Sin interaccionar con la TTR, el complejo de RBP4-retinol se elimina rápidamente de la circulación debido a la filtración glomerular. Además, se requiere la formación del complejo de RBP4-TTR-retinol para la absorción del todo-*trans*-retinol mediada por el receptor desde el suero hasta la retina.

Sin el deseo de quedar ligados a ninguna teoría científica, los inhibidores del ciclo visual pueden reducir la formación de bisretinoides tóxicos y prolongar la supervivencia del EPR y de los fotorreceptores en la DMAE seca. Las tasas del ciclo visual y de la producción de A2B dependen de la afluencia del todo-*trans*-retinol del suero al RPE. Se requiere la formación del complejo terciario de proteína de unión al retinol 4 (RBP4)-transtirretina (TTR)-retinol en el suero para la absorción del retinol desde la circulación al EPR. El sitio de unión al retinol de RBP4 está estéricamente próximo a la superficie de contacto que media la interacción de RBP4-TTR. Los antagonistas de RBP4 que compiten con el retinol en suero por la unión a la RBP4, mientras que bloquean la interacción de RBP4-TTR reducirían el retinol en suero, ralentizarían el ciclo visual e inhibirían la formación de bisretinoides citotóxicos.

RBP4 representa una atractiva diana farmacológica para la inhibición farmacológica indirecta del ciclo visual y la formación de A2E. El sitio de unión al retinol en la RBP4 está estéricamente próximo a la superficie de contacto que media la interacción de RBP4-TTR. Los antagonistas de retinol que compiten con el retinol en suero por la unión a RBP4, mientras bloquean la interacción de RBP4-TTR reducirían los niveles en suero de RBP4 y retinol que

conducirían a una reducción de la absorción del retinol en la retina. El resultado sería la inhibición del ciclo visual con la posterior reducción de la síntesis de A2E.

Se encontró que un retinoide sintético denominado fenretinida [*N*-(4-hidroxifenil)retinamida, 4HRP] (Figure 6), considerado previamente como un tratamiento contra el cáncer (29), se une a la RBP4, desplaza el todo-*trans*-retinol de la RBP4 (13), e interrumpe la interacción de RBP4-TTR (13,14).

Se demostró que la fenretinida reduce la BP4 y el retinol en suero (15), inhibe la absorción del todo-*trans*-retinol ocular y ralentiza el ciclo visual (11). De forma importante, la administración de fenretinida redujo la producción de A2E en un modelo animal de acumulación excesiva de bisretinoides, ratones *Abca4*^{-/-} (11). Los experimentos preclínicos con fenretinida validaron a RBP4 como diana farmacológica para la DMAE seca. Sin embargo, la fenretinida es no selectiva y tóxica. Independientemente de su actividad como antagonista de la unión del retinol a RBP4, la fenretinida es un inductor sumamente activo de la apoptosis en muchos tipos de células (16-19), incluyendo las células del epitelio pigmentario de la retina (20). Se ha sugerido que los efectos adversos de la fenretinida están mediados por su acción como un ligando de un receptor nuclear RAR (21-24). Además, al igual que otros retinoides, se informa que la fenretinida estimula la formación de hemangiosarcomas en los ratones. Además, la fenretinida es teratogénica, lo que hace que su uso sea problemático en pacientes con la enfermedad de Stargardt en edad fértil.

Como el perfil de seguridad de la fenretinida puede ser incompatible con la dosificación a largo plazo en individuos con ceguera, pero no con afecciones potencialmente mortales, la identificación de nuevas clases de antagonistas de RBP4 es significativamente importante. Los compuestos de la presente invención desplazan al retinol de la RBP4, interrumpen la interacción de RBP4-TTR inducida por el retinol y reducen los niveles de REBP4 en suero. Los compuestos de la presente invención inhiben la acumulación de bisretinoides en el modelo de ratón *Abca4*^{-/-} de lipofuscogénesis excesiva, lo que indica la utilidad de un tratamiento para la DMAE seca y la enfermedad de Stargardt.

La presente invención se refiere a moléculas pequeñas para el tratamiento de la degeneración macular y la enfermedad de Stargardt. En el presente documento, se desvela el uso oftálmico de la molécula pequeña como antagonistas de RBP4 no retinoides. Se ha demostrado que los compuestos de los Ejemplos 1-46 se unen a RBP4 *in vitro* y/o antagonizan la interacción de RBP4-TTR *in vitro* a concentraciones biológicamente relevantes. Los compuestos adicionales descritos en el presente documento, que son análogos de los Ejemplos 1-46, se unen de manera análoga, a RBP4 *in vitro* y antagonizan la interacción de RBP4-TTR *in vitro* a concentraciones biológicamente relevantes.

En la actualidad, no existe un tratamiento aprobado por la FDA para la DMAE seca ni la enfermedad de Stargardt, que afecta a millones de pacientes. Se afirma que un cóctel sin receta aprobado por la FDA de vitaminas antioxidantes y cinc (fórmula AREDS) es beneficioso en un subconjunto de pacientes con DMAE seca. No hay tratamientos para la enfermedad de Stargardt. La presente invención identificó antagonistas de RBP4 no retinoides que son útiles para el tratamiento de la DMAE seca y otras afecciones caracterizadas por una acumulación excesiva de lipofuscina. Sin el deseo de quedar ligados a ninguna teoría científica, ya que la acumulación de lipofuscina parece ser una causa directa de la destrucción del EPR y de los fotorreceptores en la retina con DMAE y STGD, los compuestos descritos en el presente documento son agentes modificadores de la enfermedad, ya que abordan directamente la raíz causante de estas enfermedades. La presente invención proporciona nuevos métodos de tratamiento que conservarán la visión en pacientes con DMAE y enfermedad de Stargardt, y en pacientes que padecen afecciones caracterizadas por una acumulación excesiva de lipofuscina.

Referencias

1. Petrukhin K. "New therapeutic targets in atrophic age-related macular degeneration". *Expert Opin. Ther. Targets*, 2007, 11(5): 625-639
2. C. Delori, D. G., Goger y C.K. Dorey, "Age-related accumulation and spatial distribution of lipofuscin in RPE of normal subjects". *Investigative Ophthalmology and Visual Science* 42 (2001), pág. 1855-1866
3. F. C. Delori, "RPE lipofuscin in ageing and age-related macular degeneration". en: G. Coscas y F. C. Piccolino, Editores, "Retinal Pigment Epithelium and Macular Disease" (*Documenta Ophthalmologica*) vol. 62, Kluwer Academic Publishers, Dordrecht, Países Bajos (1995), pág. 37-45.
4. C. K. Dorey, G. Wu, D. Ebenstein, A. Garsd y J. J. Weiter, "Cell loss in the aging retina. Relationship to lipofuscin accumulation and macular degeneration". *Investigative Ophthalmology y Visual Science* 30 (1989), pág. 1691-1699.
5. L. Feeney-Burns, E. S. Hilderbrand y S. Eldridge, "Aging human RPE: morfometric analysis of macular, equatorial, and peripheral cells". *Investigative Ophthalmology y Visual Science* 25 (1984), pág. 195-200.
6. F. G. Holz, C. Bellman, S. Staudt, F. Schutt y H. E. Volcker, "Fundus autofluorescence and development of

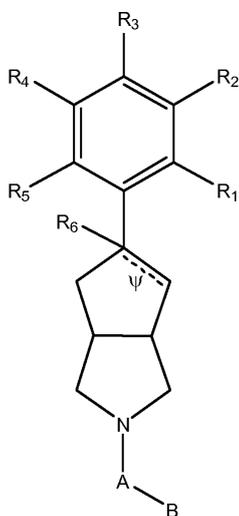
- geographic atrophy in age-related macular degeneration". *Investigative Ophthalmology y Visual Science* 42 (2001),
pág. 1051-1056.
- 5 7. F. G. Holz, C. Bellmann, M. Margaritidis, F. Schutt, T. P. Otto y H. E. Volcker, "Patterns of increased in vivo
fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated
with age-related macular degeneration". *Graefe's Archive for Clinical y Experimental Ophthalmology* 237 (1999), pág.
145-152.
- 10 7. A. von Ruckmann, F. W. Fitzke y A. C. Bird, "Fundus autofluorescence in age-related macular disease imaged
with a laser scanning ophthalmoscope". *Investigative Ophthalmology y Visual Science* 38 (1997), pág. 478-486.
- 15 9. F. G. Holz, C. Bellman, S. Staudt, F. Schutt y H. E. Volcker, "Fundus autofluorescence and development of
geographic atrophy in age-related macular degeneration". *Investigative Ophthalmology y Visual Science* 42 (2001),
pág. 1051-1056.
- 20 10. Sparrow J. R., Fishkin N., Zhou J., Cai B., Jang Y. P., Krane S., Itagaki Y., Nakanishi K. "A2E, a byproduct of the
visual cycle". *Vision Res.* diciembre de 2003; 43 (28): 2983-90
- 25 11. Radu R. A., Han Y., Bui T. V., Nusinowitz S., Bok D., Lichter J., Widder K., Travis G. H., Mata N. L. "Reductions in
serum vitamin A arrest accumulation of toxic retinal fluorophores: a potential therapy for treatment of lipofuscin-
based retinal diseases". *Invest Ophthalmol Vis Sci.* diciembre de 2005;46(12):4393-401
- 30 12. Motani A., Wang Z., Conn M., Siegler K., Zhang Y., Liu Q., Johnstone S., Xu H., Thibault S., Wang Y., Fan P.,
Connors R., Le H., Xu G., Walker N., Shan B., Coward P. "Identification and characterization of a non-retinoid
ligand for retinol-binding protein 4 which lowers serum retinol-binding protein 4 levels in vivo". *J Biol Chem.* 20 de
marzo de 2009;284(12):7673-80.
- 35 13. Berni R., Formelli F. "In vitro interaction of fenretinide with plasma retinol-binding protein and its functional
consequences". *FEBS Lett.* 10 de agosto de 1992;308(1):43-5.
- 40 14. Schaffer E. M., Ritter S. J., Smith J. E. "N-(4-hydroxyphenyl)retinamide (fenretinide) induces retinol-binding
protein secretion from liver and accumulation in the kidneys in rats". *J Nutr.* septiembre de 1993; 123 (9): 1497-
503
- 45 15. Adams W. R., Smith J. E., Green M. H., "Effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide on vitamin A metabolism in
rats". *Proc Soc Exp Biol Med.* febrero de 1995;208(2):178-85.
- 50 16. Puduvali V. K., Saito Y., Xu R., Kouraklis G. P., Levin V. A., Kyritsis A. P., "Fenretinide activates caspases and
induces apoptosis in gliomas". *Clin Cancer Res.* agosto de 1999;5(8):2230-5
- 55 17. Holmes W. F., Soprano D. R., Soprano K. J. "Synthetic retinoids as inducers of apoptosis in ovarian carcinoma
cell lines". *J Cell Physiol.* junio de 2004;199(3):317-29
- 60 18. Simeone A. M., Ekmekcioglu S., Broemeling L. D., Grimm E. A., Tari A. M. "A novel mechanism by which N-(4-
hydroxyphenyl)retinamide inhibits breast cancer cell growth: the production of nitric oxide". *Mol Cancer Ther.*
octubre de 2002; 1 (12): 1009-17
- 65 19. Fontana J. A., Rishi A. K., "Classical and novel retinoids: their targets in cancer therapy". *Leukemia.* abril de 2002;
16(4):463-72
20. Samuel W., Kutty R. K., Nagineni S., Vijayarathy C., Chandraratna R. A., "Wiggert B. N-(4-
hydroxyphenyl)retinamide induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells: retinoic acid receptors
regulate apoptosis, reactive oxygen species generation, and the expression of heme oxygenase-1 and Gadd153".
J Cell Physiol. diciembre de 2006;209(3):854-65
21. Fontana J. A., Rishi A. K., "Classical and novel retinoids:" "their targets in cancer therapy". *Leukemia.* abril de
2002; 16(4):463-72
22. Samuel W., Kutty R. K., Nagineni S., Vijayarathy C., Chandraratna R. A., "Wiggert B. N-(4-
hydroxyphenyl)retinamide induces apoptosis in human retinal pigment epithelial cells: retinoic acid receptors
regulate apoptosis, reactive oxygen species generation, and the expression of heme oxygenase-1 and Gadd153".
J Cell Physiol. diciembre de 2006;209(3):854-65
23. Sabichi A. L., Xu H., Fischer S., Zou C., Yang X., Steele V. E., Kelloff G. J., Lotan R., Clifford J. L., "Retinoid
receptor-dependent and independent biological activities of novel fenretinide analogues and metabolites". *Clin
Cancer Res.* octubre de 2003, 1;9(12):4606-13

24. Clifford J. L., Menter D. G., Wang M., Lotan R., Lippman S. M., "Retinoid receptor-dependent and -independent effects of N-(4-hydroxyphenyl)retinamide in F9 embryonal carcinoma cells". *Cancer Res.* 1 de enero de 1999;59 (1):14-8.
- 5 25. Gollapalli D. R., Rando R. R., "The specific binding of retinoic acid to RPE65 and approaches to the treatment of macular degeneration". *Proc Natl Acad Sci*, EE.UU., 6 de julio de 2004; 101(27):10030-5
26. Maiti P., Kong J., Kim S. R., Sparrow J. R., Allikmets R., Rando R. R., "Small molecule RPE65 antagonists limit the visual cycle and prevent lipofuscin formation". *Biochemistry.* 24 de enero de 2006;45 (3):852-60
- 10 27. Radu R. A., Mata N. L., Nusinowitz S., Liu X., Sieving P. A., Travis G. H., "Treatment with isotretinoin inhibits lipofuscin accumulation in a mouse model of recessive Stargardt's macular degeneration." *Proc Natl Acad Sci*, EE.UU., 15 de abril de 2003;100(8):4742-7
- 15 28. Monaco H. L., Rizzi M., Coda A. "Structure of a complex of two plasma proteins: transthyretin and retinol-binding protein". *Science.* 19 de mayo de 1995;268(5213):1039-41.
29. Bonanni B., Lazzeroni M., Veronesi U. "Synthetic retinoid fenretinide in breast cancer chemoprevention". *Expert Rev Anticancer Ther.* abril de 2007; 7 (4):423-32.
- 20 30. Sunness J. S., Margalit E., Srikumaran D., Applegate C. A., Tian Y., Perry D., Hawkins B. S., Bressler N. M., "The long-term natural history of geographic atrophy from age-related macular degeneration: enlargement of atrophy and implications for interventional clinical trials". *Ophthalmology.* febrero de 2007;114 (2):271-7.
- 25 31. Glickman J. F. *et al.* "A comparison of ALPHAScreen, TR-FRET, and TRF as assay methods for FXR nuclear receptors". *J. Biomol. Screening* 2002;7:3-10
32. Fujimura T *et al.* "Unique properties of coactivator recruitment caused by differential binding of FK614, an anti-diabetic agent, to PPARgamma". *Biol. Pharm. Bull.* 2006;29:423-429
- 30 33. Zhou G *et al.* "Nuclear receptors have distinct affinities fo coactivators: characterization by FRET". *Mol. Endocrinol.* 1998;12:1594-1605
34. Cogan U., Kopelman M., Mokady S., Shinitzky M. "Binding affinities of retinol and related compounds to retinol binding proteins". *Eur J Biochem.* 17 de mayo de 1976;65(1):71-8.
- 35 35. Decensi A., Torrissi R., Polizzi A., Gesi R., Brezzo V., Rolando M., Rondonina G., Orengo M. A., Formelli F., Costa A. "Effect of the synthetic retinoid fenretinide on dark adaptation y the ocular surface". *J Natl Cancer Inst.* 19 de enero de 1994;86 (2):105-10.
- 40 36. Conley B., O'Shaughnessy J., Prindiville S., Lawrence J., Chow C., Jones E., Merino M.J., Kaiser-Kupfer M. I., Caruso R. C., Podgor M., Goldspiel B., Venzon D., Danforth D., Wu S., Noone M., Goldstein J., Cowan K. H., Zujewski J. "Pilot trial of the safety, tolerability, and retinoid levels of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide in combination with tamoxifen in patients at high risk for developing invasive breast cancer". *J Clin Oncol.* enero de 2000;18(2):275-83.
- 45 37. Fain G. L., Lisman J. E., "Photoreceptor degeneration in vitamin A deprivation and retinitis pigmentosa: the equivalent light hypothesis". *Exp Eye Res.* septiembre de 1993; 57 (3):335-40.
- 50 38. Makimura H., Wei J., Dolan-Looby S. E., Ricchiuti V., "Grinspoon S. Retinol-Binding Protein Levels are Increased in Association with Gonadotropin Levels in Healthy Women". *Metabolism.* abril de 2009; 58(4): 479-487.
39. Yang Q., Graham T. E., Mody N., Preitner F., Peroni O. D., Zabolotny J. M., Kotani K., Quadro L., Kahn B. B., "Serum retinol binding protein 4 contributes to insulin resistance in obesity and type 2 diabetes". *Nature.* 21 de julio de 2005; 436(7049):356-62.
- 55 40. Kim S. R., Jang Y. P., Jockusch S., Fishkin N. E., Turro N. J., Sparrow J. R., "The *all-trans*-retinal dimer series of lipofuscin pigments in retinal pigment epithelial cells in a recessive Stargardt disease model". *PNAS.* 4 de diciembre de 2007, Vol. 104, n.º 49, 19273-8.
- 60 41. Wu Y., Fishkin N. E., Pande A., Pande J., Sparrow R. J., "Novel Lipofuscin Bisretinoids Prominent in Human Retina and in a Model of Recessive Stargardt Disease". *Journal of Biological Chemistry.* 24 de julio de 2009, Vol. 284, n.º 30, 20155-20166.
- 65 42. F. G. Holz, C. Bellmann, M. Margaritidis, F. Schutt, T. P. Otto y H. E. Volcker, "Patterns of increased in vivo fundus autofluorescence in the junctional zone of geographic atrophy of the retinal pigment epithelium associated

with age-related macular degeneration". *Graefe's Archive for Clinical y Experimental Oftalmology* 237 (1999), pág. 145-152.

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto que tiene la estructura:



5

en la que

ψ está ausente o presente y, cuando está presente, es un enlace;

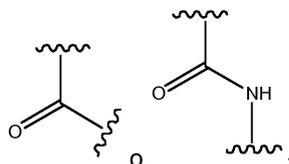
10

R_1 , R_2 , R_3 , R_4 y R_5 son cada uno independientemente H, halógeno, CF_3 o alquilo C_1 - C_4 ;

R_6 está ausente o presente y, cuando está presente, es H, OH o halógeno;

15

A está ausente o presente y, cuando está presente, es



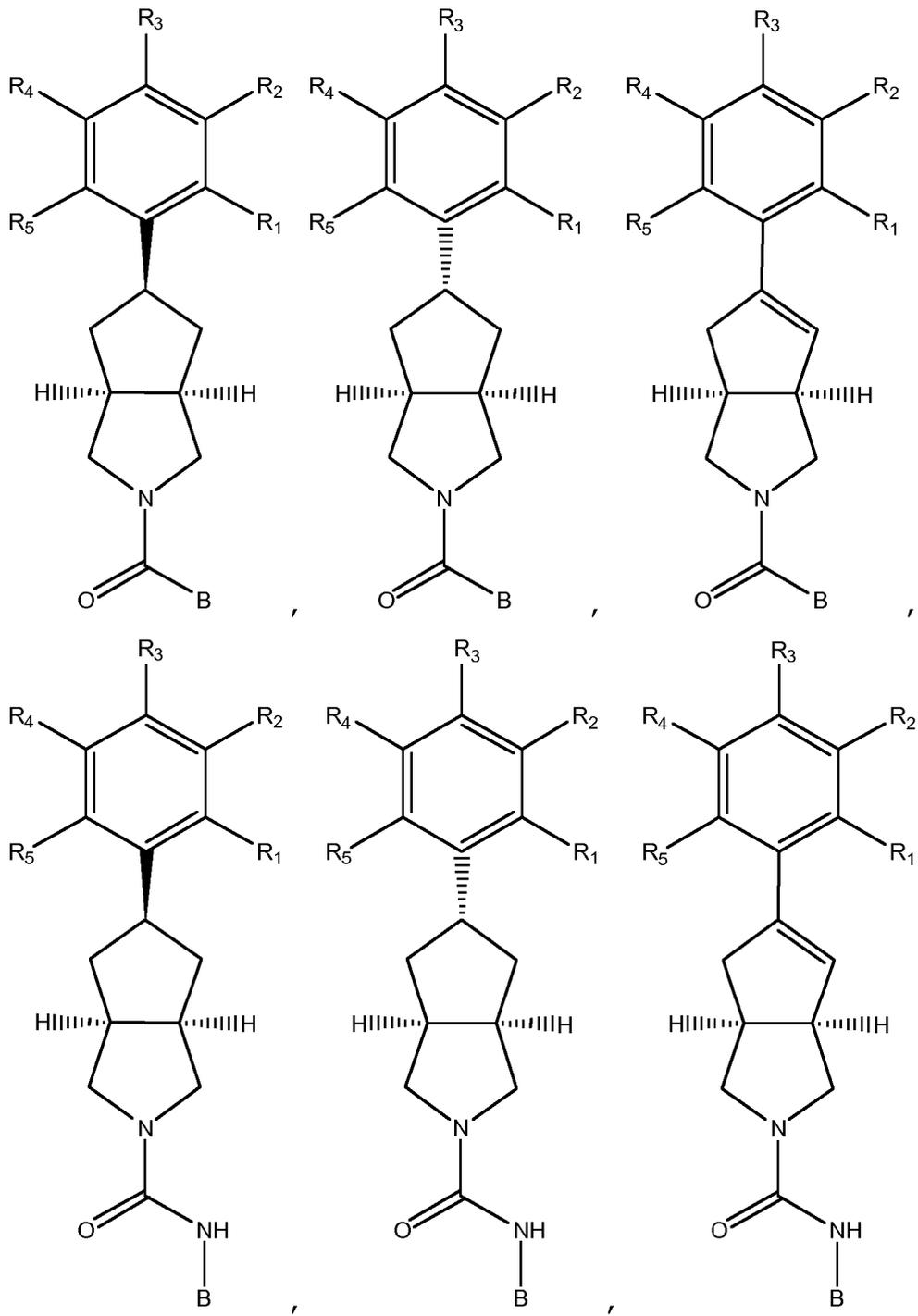
B es monociclo, biciclo, heteromonociclo, heterobiciclo o bencilo sustituidos o no sustituidos,

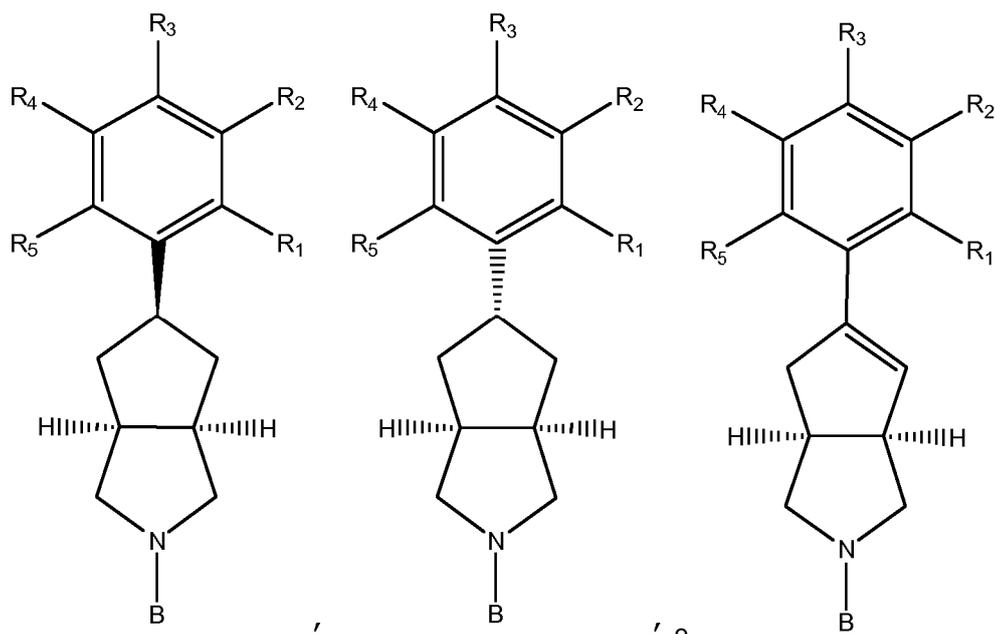
20

en la que, cuando ψ está presente, entonces R_6 está ausente, y cuando ψ está ausente, entonces R_6 está presente,

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

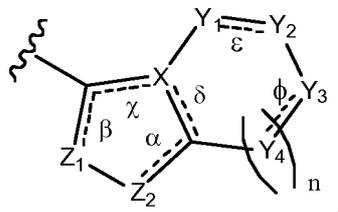
2. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:





3. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B es un heterobiciclo sustituido o no sustituido.

5 4. El compuesto de la reivindicación 3, en el que B tiene la estructura:



en la que

10

n es un número entero de 0-2;

α , β , γ , δ , ϵ y ϕ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

15

Z₁ es S, O o N;

Z₂ es S, O, N o N-R₇,

20

en la que R₇ es H, alquilo C₁-C₁₀ u oxetano;

X es C o N;

25

Y₁, Y₂, Y₃, y cada aparición de Y₄ es cada una independientemente CR₈, C(R₉)₂, N-R₁₀, O, N, SO₂, o C=O,

en la que

30

R₈ es H, halógeno, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-NH₂, C(O)-NH(alquilo C₁-C₄), C(O)-NH(alquilo C₁-C₄)₂, NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-NH(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-N(alquilo C₁-C₁₀)₂, CN o CF₃;

R₉ es H o -alquilo (C₁-C₁₀);

35

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, (alquil C₁-C₁₀)-CF₃, (alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, (alquil C₁-C₁₀)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₁₀)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano,

en la que

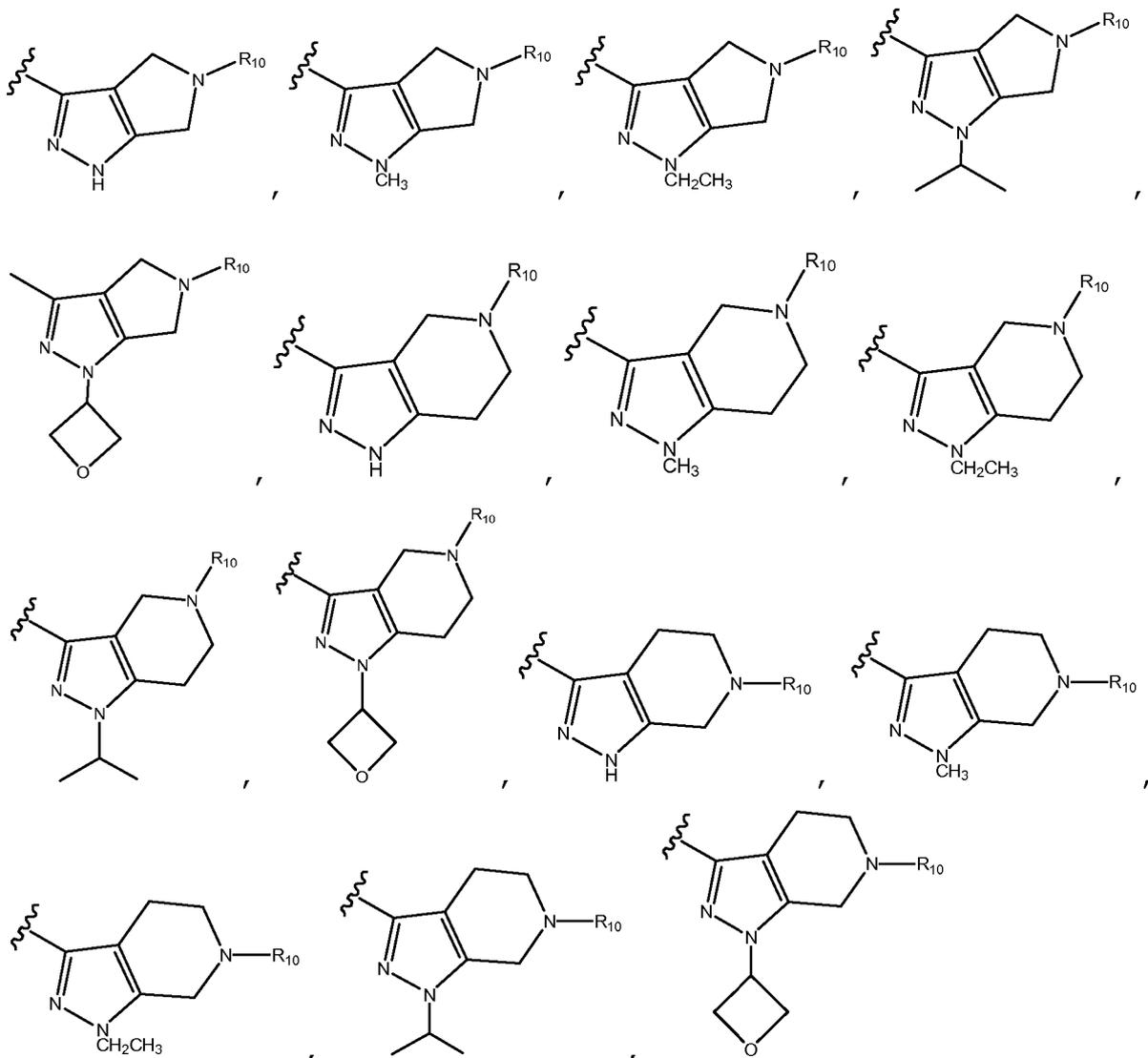
5 cuando α está presente, entonces Z_1 y Z_2 son N, X es N, β está presente, y χ y δ están ausentes, o cuando α está presente, entonces Z_1 es O o S, Z_2 es N, X es C, χ está presente, y β y δ están ausentes;

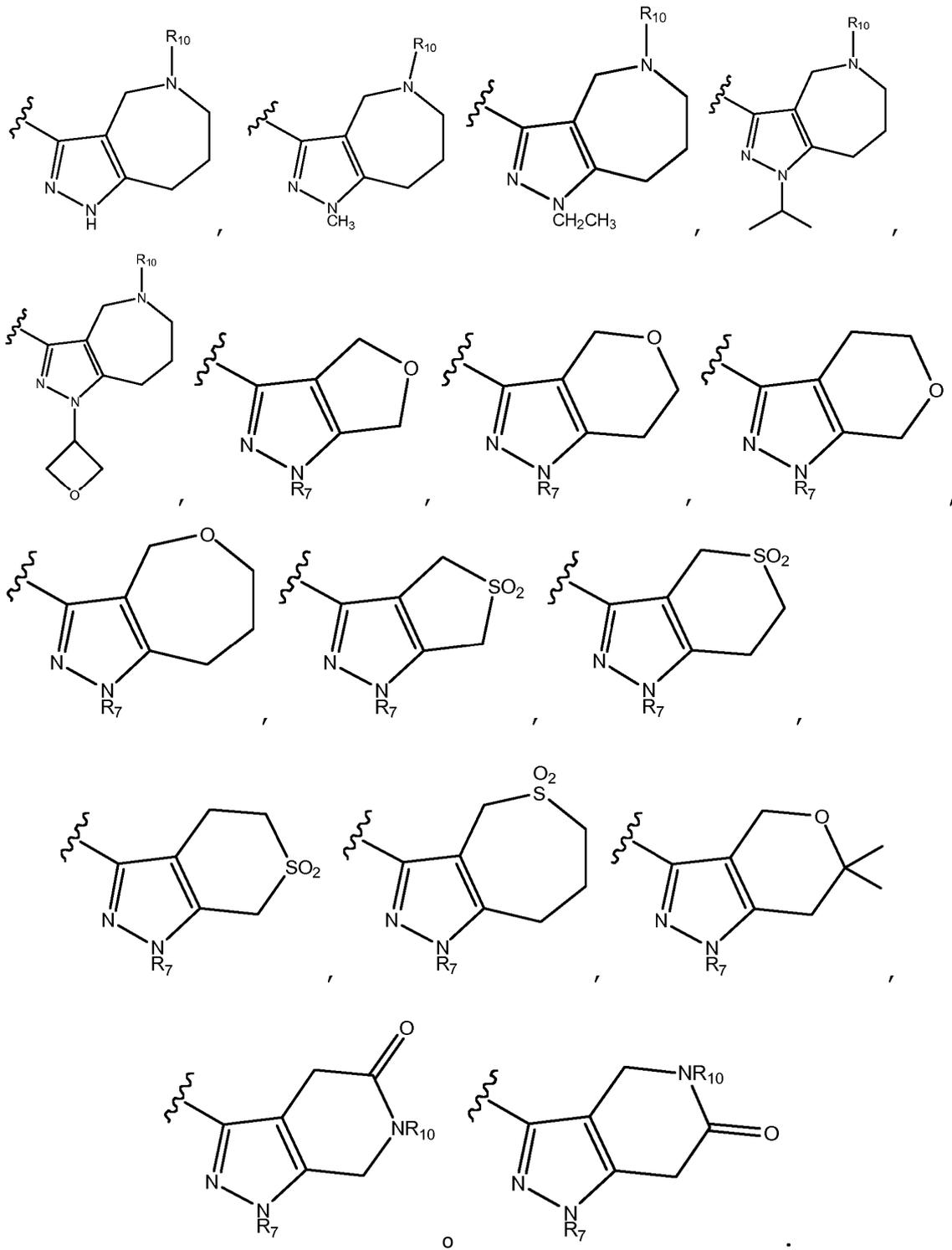
cuando α está ausente, entonces Z_1 es N, Z_2 es N-R₇, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente, o cuando α está ausente, entonces Z_1 es N, Z_2 es O o S, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente.

10 cuando ϵ y ϕ están cada uno presentes, entonces $n = 1$, y cada uno de Y_1, Y_2, Y_3 e Y_4 son independientemente C-R₈ o N; y

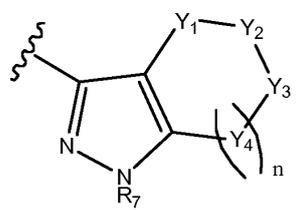
cuando ϵ y ϕ están cada uno ausentes, entonces $n = 0, 1$ o 2 , cada uno de Y_1, Y_2, Y_3 , y cada aparición de Y_4 son independientemente C(R₉)₂, N-R₁₀, O o SO₂.

15 5. El compuesto de la reivindicación 4, en el que B tiene la estructura:





6. El compuesto de la reivindicación 4, en el que B tiene la estructura:



en la que

n es 1;

5 R₇ es H, alquilo C₁-C₄ u oxetano;

Y₁ e Y₄ son cada uno CH₂; e

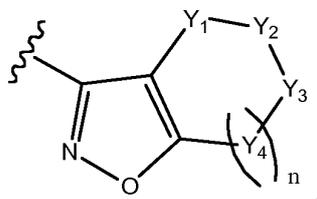
Y₂ es C=O e Y₃ es N-R₁₀, o Y₃ es C=O e Y₂ es N-R₁₀,

10

en la que

R₁₀ es H o alquilo C₁-C₄, o

15 B tiene la estructura:



en la que

20

n es 1;

Y₁ e Y₄ son cada uno CH₂; y

25 uno de Y₂ o Y₃ es CH₂, y el otro de Y₂ o Y₃ es O, SO₂, o N-R₁₀,

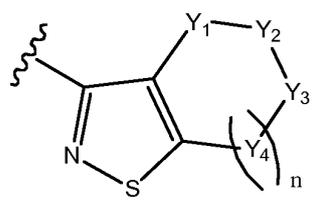
en la que

30

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄-C(O)OH u oxetano, o

35 B tiene la estructura:

35



en la que

40

n es 1;

Y₁ e Y₄ son cada uno CH₂; y

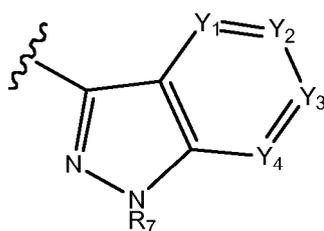
45 uno de Y₂ o Y₃ es CH₂, y el otro de Y₂ o Y₃ es O, SO₂, o N-R₁₀,

en la que

50

R₁₀ es H, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, (alquil C₁-C₄)-CF₃, (alquil C₁-C₄)-OCH₃, (alquil C₁-C₄)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₄), SO₂-(alquil C₁-C₄)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₄), C(O)-(alquil C₁-C₄)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₄)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₄), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, alquilo C₁-C₄-C(O)OH u oxetano, o

B tiene la estructura:



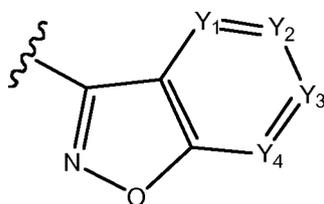
en la que

5 R_7 es H, alquilo C_1-C_4 u oxetano; e

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

10 en la que cada R_8 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_1-C_4 , O-(alquilo C_1-C_4), $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $NHC(O)N(CH_3)_2$, CN o CF_3 , o

B tiene la estructura:



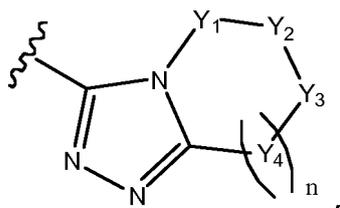
15

en la que

Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

20 en la que R_8 es H, halógeno, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_1-C_4 , O-(alquilo C_1-C_4), $C(O)OH$, $C(O)NH_2$, $C(O)N(CH_3)_2$, $C(O)NHCH_3$, $NHC(O)N(CH_3)_2$, CN o CF_3 , o

B tiene la estructura:



25

en la que

n es 1;

30

Y_1 e Y_4 son cada uno CH_2 ; y

uno de Y_2 o Y_3 es CH_2 , y el otro de Y_2 o Y_3 es O, SO_2 , o $N-R_{10}$,

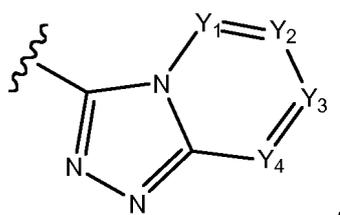
35

en la que

R_{10} es H, alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_1-C_4 , (alquil C_1-C_4)- CF_3 , (alquil C_1-C_4)- OCH_3 , (alquil C_1-C_4)-halógeno, SO_2 -(alquil C_1-C_4), SO_2 -(alquil C_1-C_4)- CF_3 , SO_2 -(alquil C_1-C_4)- OCH_3 , SO_2 -(alquil C_1-C_4)-halógeno, $C(O)$ -(alquilo C_1-C_4), $C(O)$ -(alquil C_1-C_4)- CF_3 , $C(O)$ -(alquil C_1-C_4)- OCH_3 , $C(O)$ -(alquil C_1-C_4)-halógeno, $C(O)NH$ -(alquilo C_1-C_4), $C(O)N$ -(alquilo C_1-C_4)₂, (alquil C_1-C_4)- $C(O)OH$ u oxetano, o

40

B tiene la estructura:

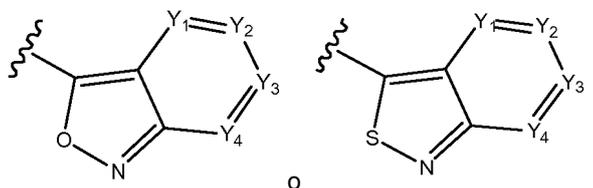


en la que

5 Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

en la que cada R_8 es independientemente H, halógeno, alquilo C_1 - C_4 , cicloalquilo C_1 - C_4 , O(alquilo C_1 - C_4), CN, CF_3 , $C(O)OH$, $C(O)-NH_2$, $C(O)-N(CH_3)_2$, $C(O)-NHCH_3$, o $NHC(O)-N(CH_3)_2$, o

10 B tiene la estructura:

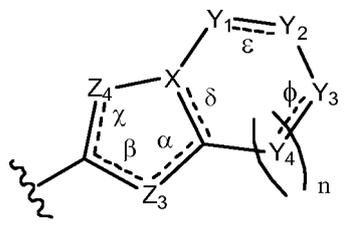


en la que

15 Y_1 , Y_2 , Y_3 e Y_4 son cada uno independientemente CR_8 o N,

en la que cada R_8 es independientemente H, halógeno, O-(alquilo C_1 - C_4), CN o CF_3 .

20 7. El compuesto de la reivindicación 3, en el que B tiene la estructura:



en la que

25 n es un número entero de 0-2;

α , β , γ , δ , ϵ y ϕ están cada uno independientemente ausentes o presentes y, cuando están presentes, cada uno es un enlace;

30 X es C o N;

Z_3 es CH, S, O, N o NR_{11} ,

35 en la que R_{11} es H o alquilo C_1 - C_{10} ;

Z_4 es CH, S, O, N o NR_{12} ,

en la que R_{12} es H o alquilo C_1 - C_{10} ;

40 Y_1 , Y_2 , Y_3 , y cada aparición de Y_4 es cada una independientemente CR_{13} , $C(R_{14})_2$, N- R_{15} , O, N, SO_2 , o C=O,

en la que

45 R_{13} es H, halógeno, alquilo C_1 - C_{10} , cicloalquilo C_3 - C_6 , O-(alquilo C_1 - C_{10}), $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_1 - C_{10}), $C(O)-NH_2$, $C(O)-NH$ (alquilo C_1 - C_4), $C(O)-NH$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$, $NHC(O)-NH$ (alquilo C_1 - C_{10}), $NHC(O)-N$ (alquilo C_1 - C_4) $_2$,

SO₂-NH(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-N(alquilo C₁-C₁₀)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina

R₁₄ es H o -alquilo (C₁-C₁₀);

5 R₁₅ es H, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, (alquil C₁-C₁₀)-CF₃, (alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, (alquil C₁-C₁₀)-halógeno, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀), SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, SO₂-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-CF₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-OCH₃, C(O)-(alquil C₁-C₁₀)-halógeno, C(O)-NH-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, (alquil C₁-C₁₀)-C(O)OH, C(O)-NH₂ u oxetano, en la que

10 cuando α está presente, entonces Z₃ son N, Z₄ es CH, X es N, β y δ están ausentes, y χ está presente;

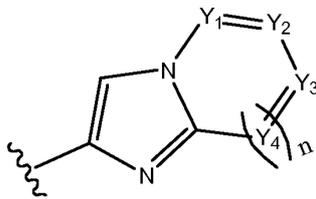
cuando α está ausente, entonces Z₃ es CH o N, Z₄ es NR₁₂, S u O, X es C, β y δ están presentes, y χ está ausente;

15 cuando ε y φ están cada uno presentes, entonces n = 1, y cada uno de Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son independientemente C-R₁₃ o N;

cuando ε y φ están cada uno ausentes, entonces n = 0, 1 o 2, cada uno de Y₁, Y₂, Y₃, y cada aparición de Y₄ son independientemente C(R₁₄)₂, N-R₁₅, O o SO₂.

20

8. El compuesto de la reivindicación 7, en el que B tiene la estructura:



25 en la que

n es 1; e

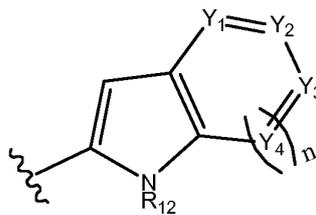
Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

30

en la que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina, o

B tiene la estructura:

35



en la que

40 n es 1;

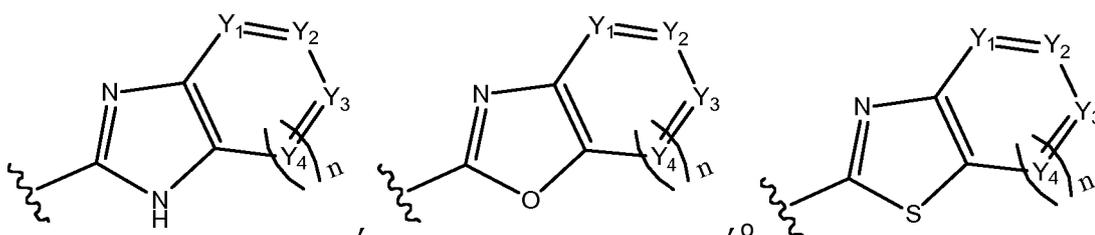
R₁₂ es H o -alquilo (C₁-C₄);

Y₁, Y₂, Y₃ e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

45

en la que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina, o

B tiene la estructura:



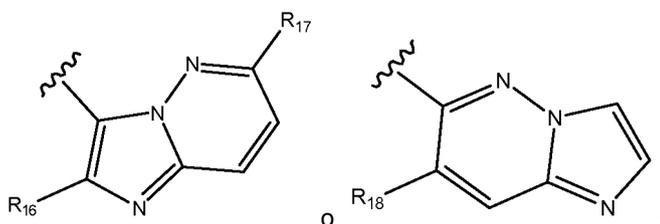
en la que

5 n es 1; e

Y₁, Y₂, Y₃, e Y₄ son cada uno C-R₁₃ o N,

10 en la que R₁₃ es H, halógeno, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₁-C₄, O-(alquilo C₁-C₄), C(O)OH, C(O)-NH₂, C(O)-N(CH₃)₂, C(O)-NHCH₃, NHC(O)-N(CH₃)₂, CN, CF₃, imidazol, morfolino o pirrolidina, o

B tiene la estructura:



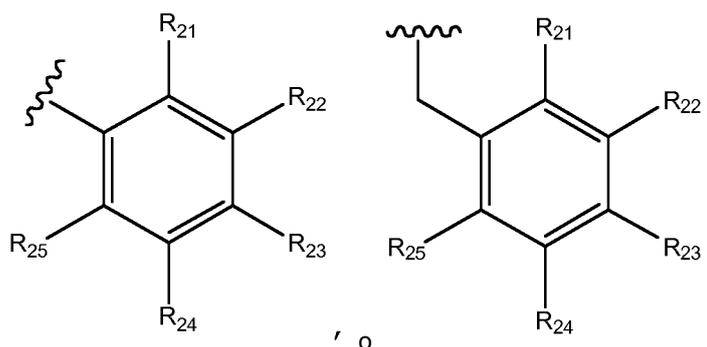
15

en la que R₁₆, R₁₇, y R₁₈ son cada uno H, halógeno, alquilo C₁-C₄ o cicloalquilo C₁-C₄.

9. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B es un monociclo o un heteromonociclo sustituidos o no sustituidos; en el que B es un imidazol, una piridazina, un pirazol, una pirazina, un tiadiazol o un triazol sustituidos o no sustituidos.

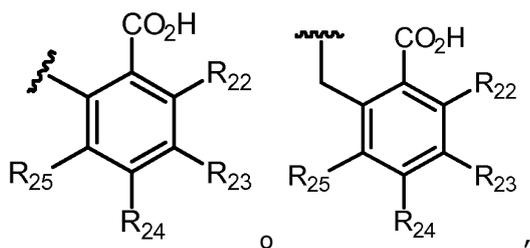
10. El compuesto de la reivindicación 2, en el que B es un fenilo, una piridina, una pirimidina, un bencilo o una pirrolidina sustituidos o no sustituidos.

25 11. El compuesto de la reivindicación 10, en el que B tiene la estructura:



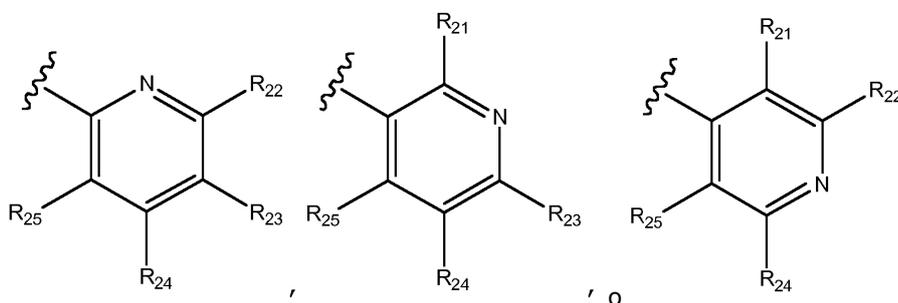
30 en la que R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno, CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₁₀), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂, SO₂-(alquilo C₁-C₁₀) o tetrazol, o

35 B tiene la estructura:



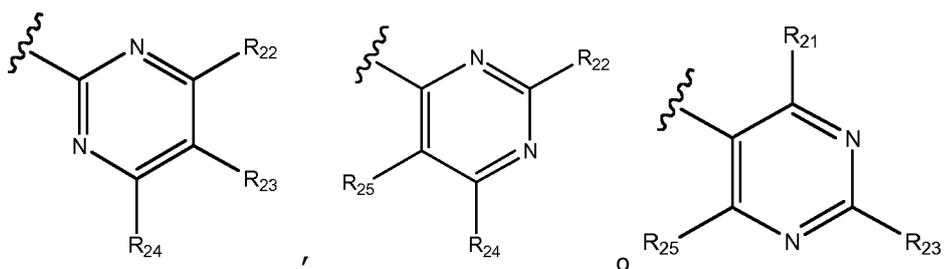
5 en la que R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno, OH, CF₃, NH₂, alquilo C₁-C₄, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₄), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₄), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₄), C(O)(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₄), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ o SO₂-(alquilo C₁-C₄), o

B tiene la estructura:



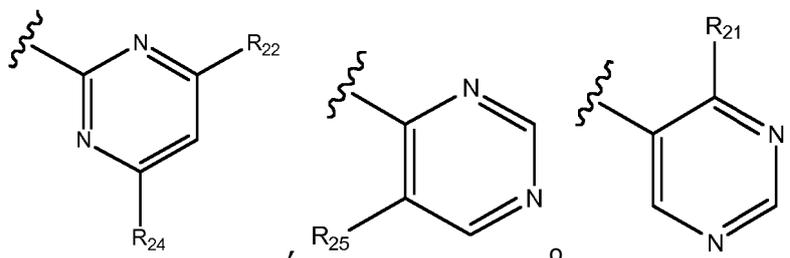
10 en la que R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₁₀), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ o SO₂-(alquilo C₁-C₁₀);
15 o

B tiene la estructura:



20 en la que R₂₁, R₂₂, R₂₃, R₂₄ y R₂₅ son cada uno independientemente H, halógeno CN, CF₃, OH, NH₂, alquilo C₁-C₁₀, cicloalquilo C₃-C₆, O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH₂, C(O)NH(alquilo C₁-C₁₀), C(O)N(alquilo C₁-C₄)₂, C(O)OH, C(O)O(alquilo C₁-C₁₀), C(O)(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(alquilo C₁-C₁₀), C(O)NH(SO₂)-(cicloalquilo C₃-C₆), C(O)NH(SO₂)-(arilo), O(SO₂)-NH₂ NHC(O)-NH(alquilo C₁-C₁₀), NHC(O)-N(alquilo C₁-C₄)₂ o SO₂-(alquilo C₁-C₁₀),
25 o

B tiene la estructura:



en la que R_{21} , R_{22} , R_{24} y R_{25} son cada uno independientemente H, halógeno, OH, NH_2 , alquilo C_1-C_4 , cicloalquilo C_3-C_6 , O(alquilo C_1-C_4), $C(O)NH_2$, $C(O)NH$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)N$ (alquilo C_1-C_4)₂, $C(O)OH$, $C(O)O$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ (alquilo C_1-C_4), $C(O)NH(SO_2)$ (cicloalquilo C_3-C_6), $C(O)NH(SO_2)$ (arilo) u $O(SO_2)-NH_2$ o SO_2 (alquilo C_1-C_4).

5 12. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-11,

en el que

10 ψ está ausente;

R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno H;

15 R_5 es CF_3 o *t*-Bu; y

R_6 es H, o

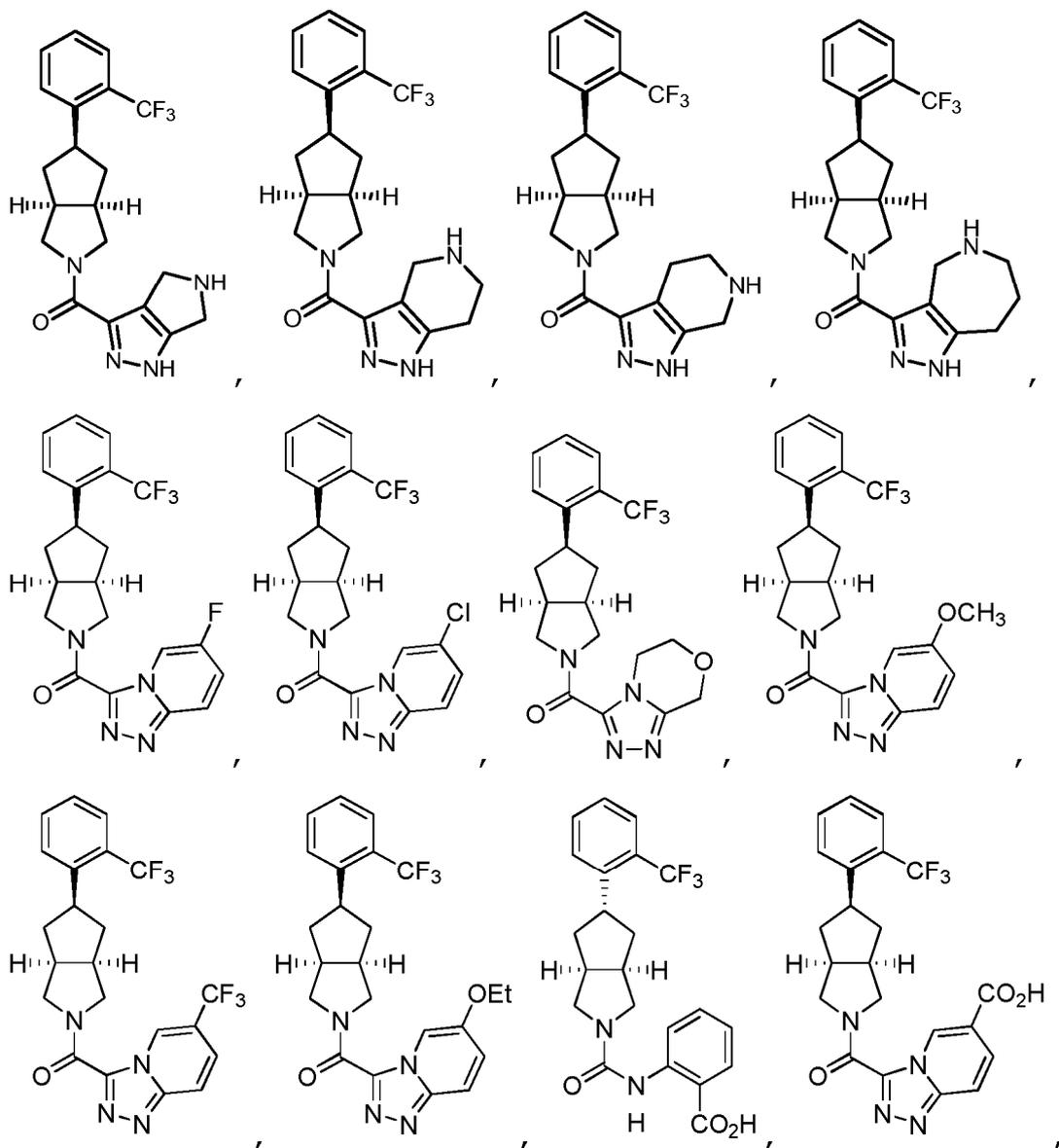
ψ está presente;

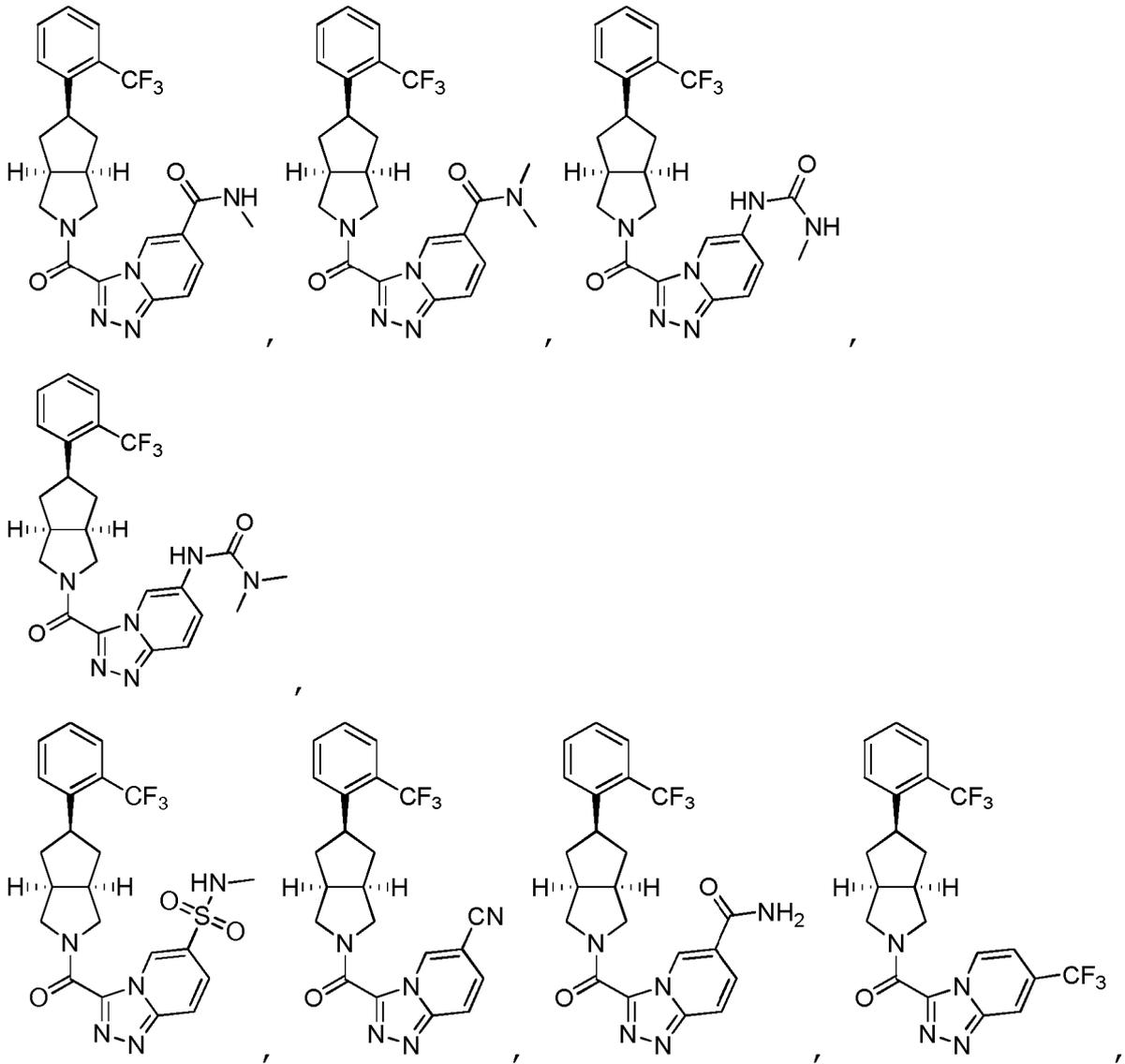
20 R_1 , R_2 , R_3 y R_4 son cada uno H;

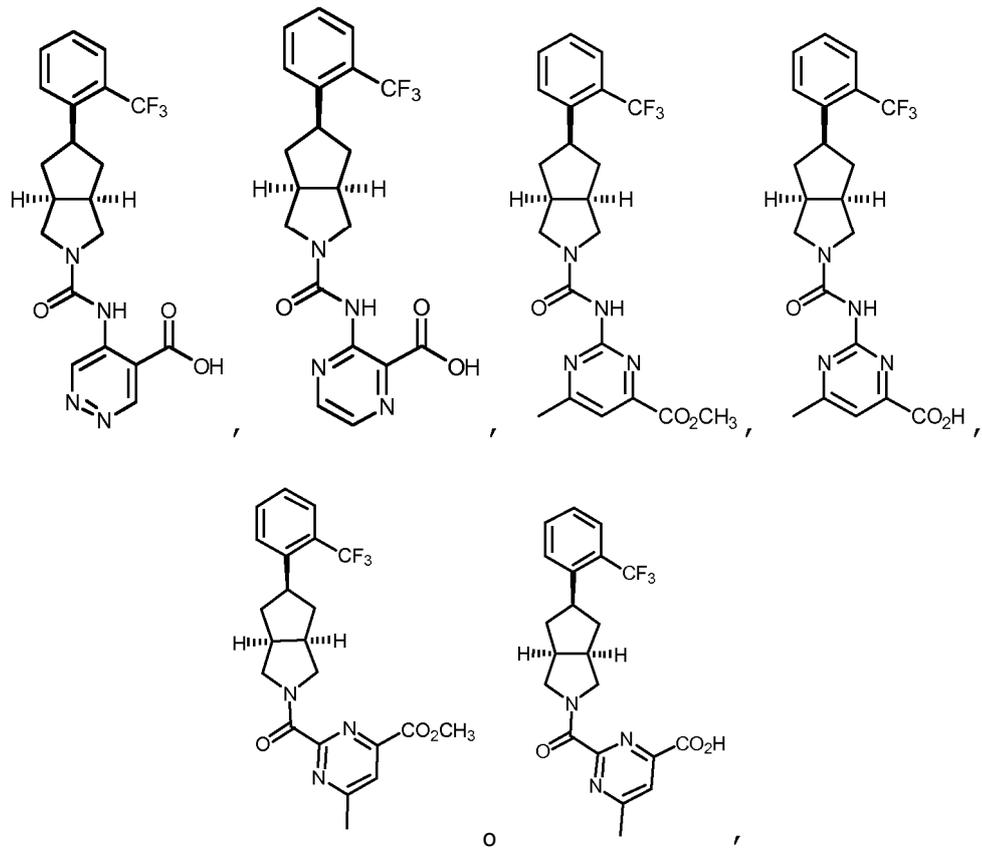
R_5 es CF_3 o *t*-Bu; y

R_6 está ausente.

25 13. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:

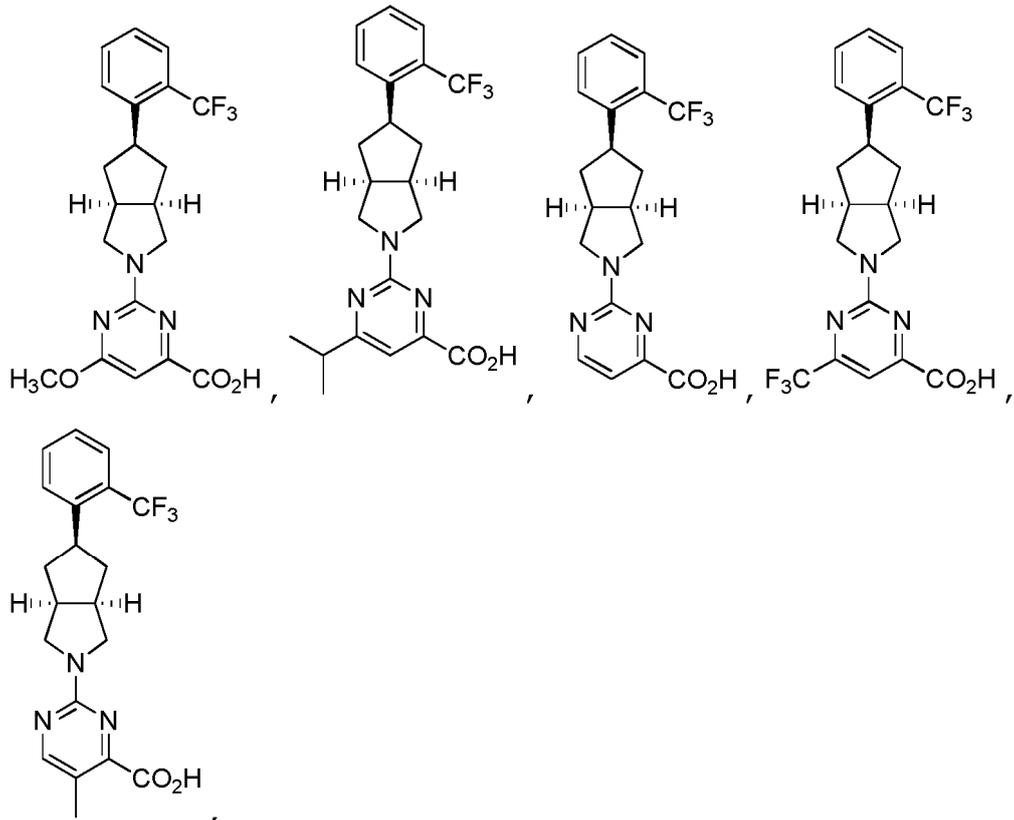


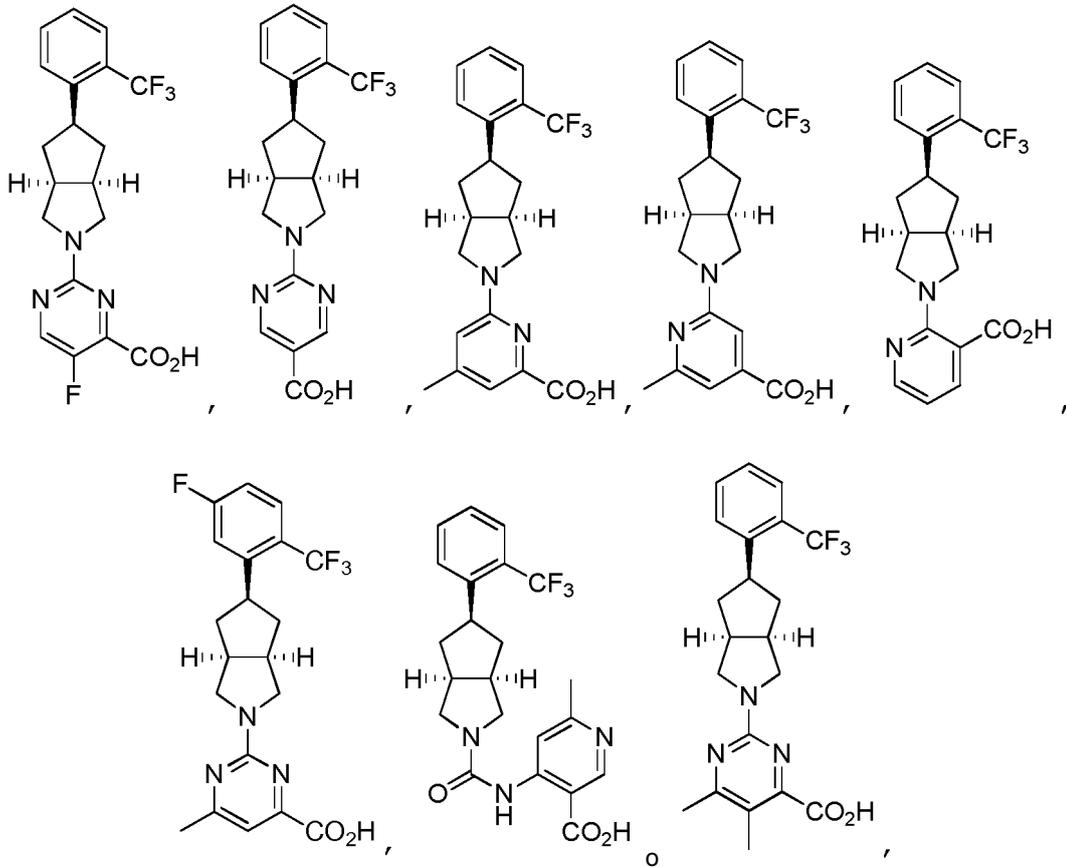




5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

14. El compuesto de la reivindicación 1 que tiene la estructura:





5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

15. Una composición farmacéutica que comprende el compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 16. El compuesto de una cualquiera de las reivindicaciones 1-14 para su uso como un medicamento; o para su uso en el tratamiento de una enfermedad caracterizada por una acumulación excesiva de lipofuscina en la retina.

15 17. El compuesto para su uso de acuerdo con la reivindicación 16, en el que la enfermedad caracterizada por la acumulación excesiva de lipofuscina en la retina es la degeneración macular asociada con la edad, la degeneración macular asociada con la edad seca (atrófica), la enfermedad de Stargardt, la enfermedad de Best, la maculopatía viteliforme del adulto o la distrofia macular de tipo Stargardt.

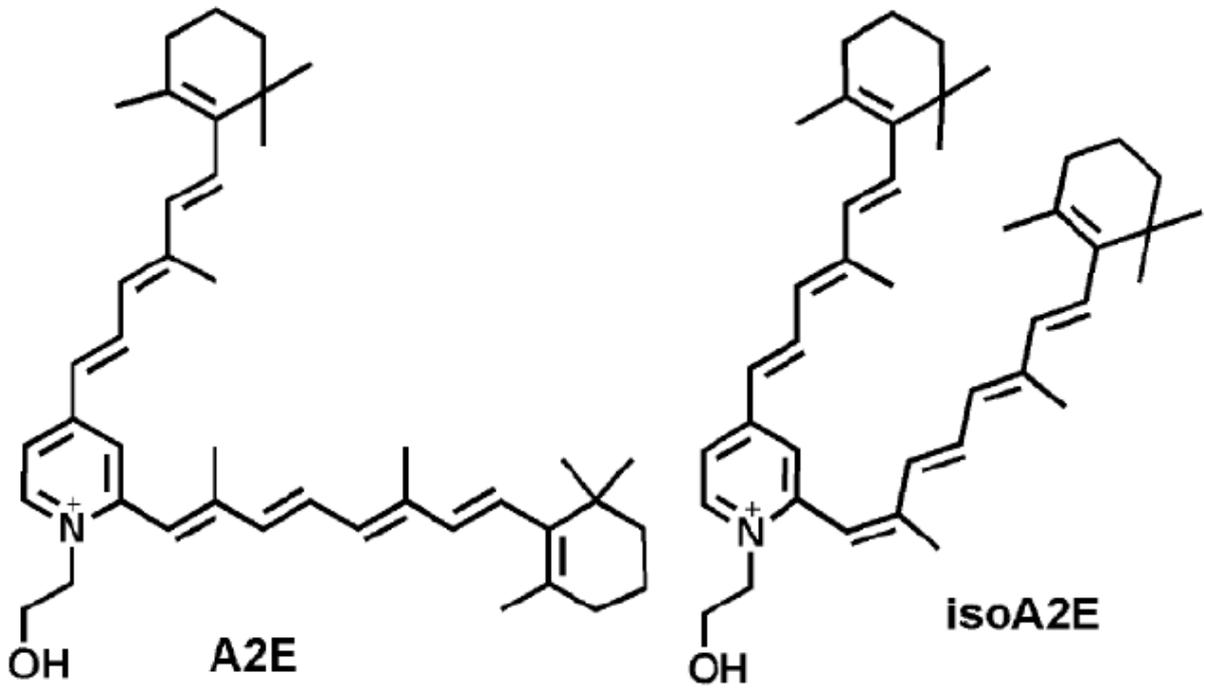
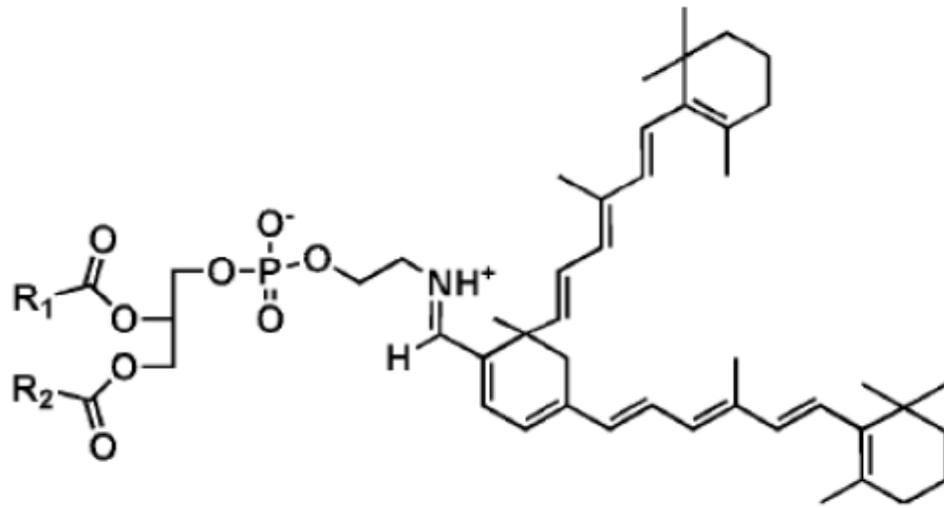
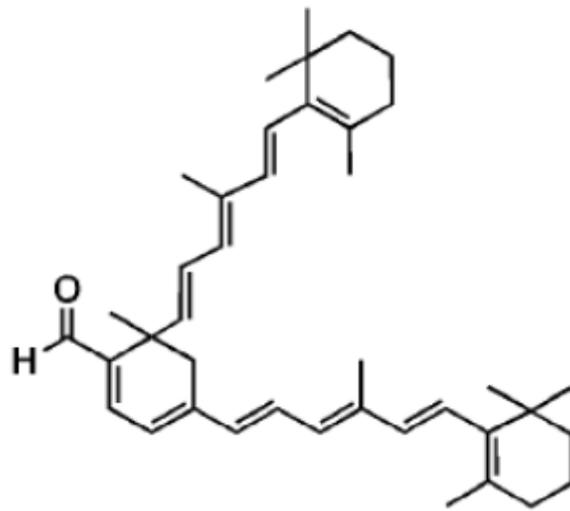


Figura 1



dímero fosfatidiletanolamina todo-*trans*-retiniano



dímero todo-*trans*-retiniano

Figura 2

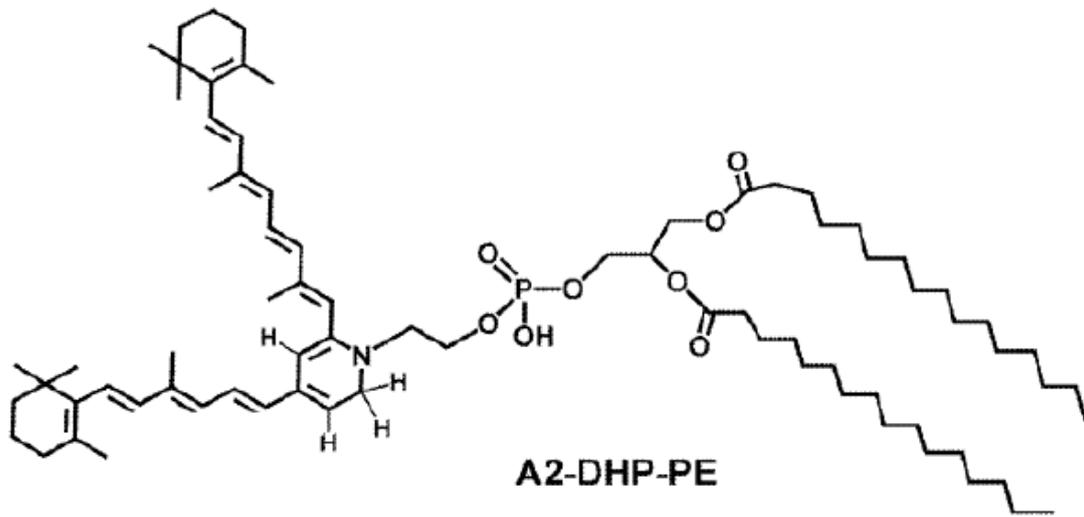


Figura 3

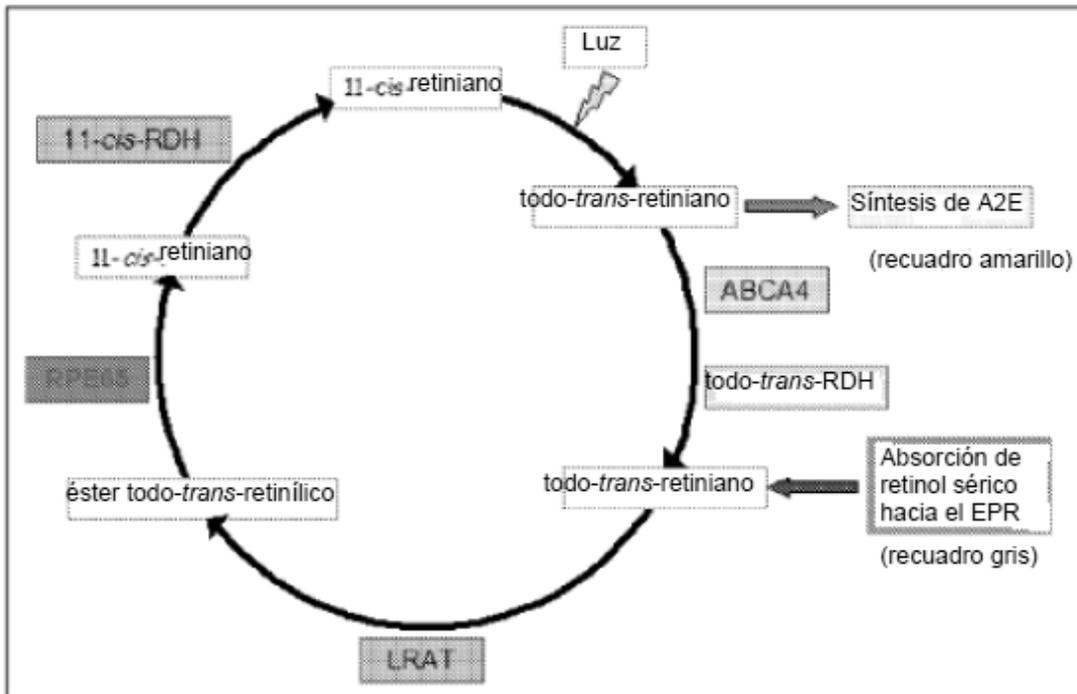


Figura 4

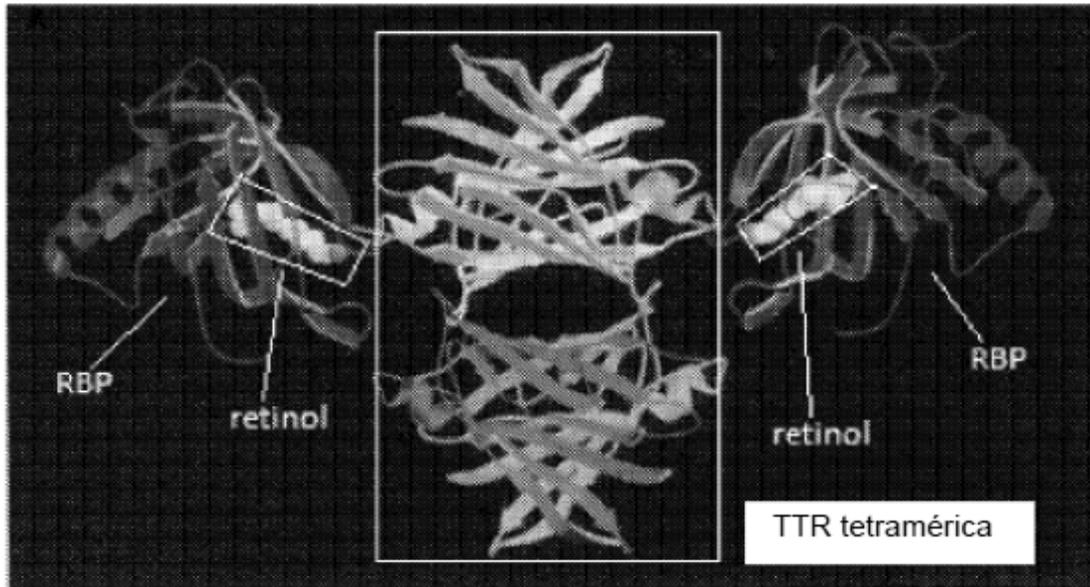


Figura 5

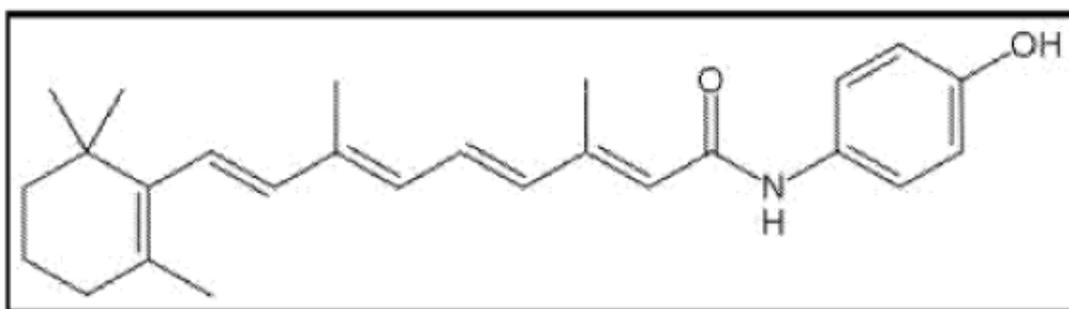


Figura 6

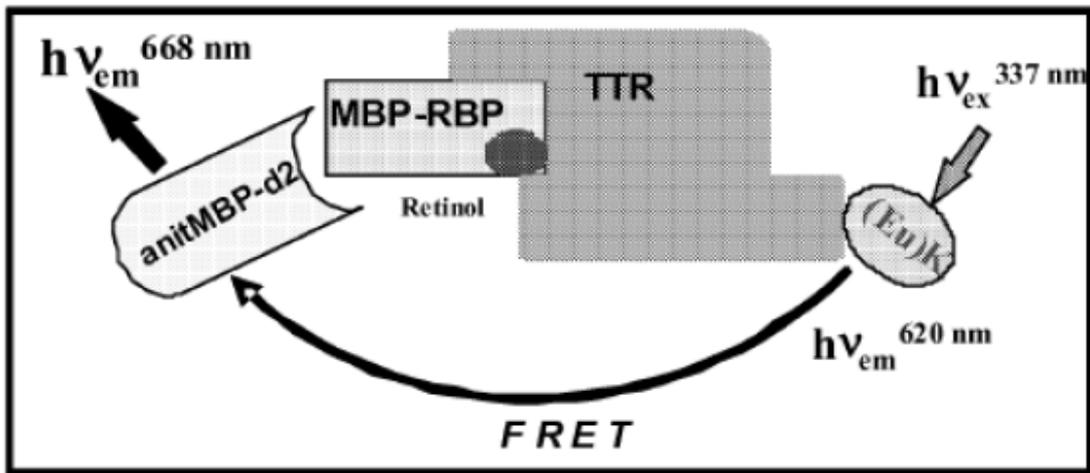


Figura 7

ES 2 700 541 T3

Compuesto	Cl ₅₀ de unión a RBP4 SPA (µM)	Ensayo de HTRF para antagonistas de la interacción de RBP4-TTR (µM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% restante a los 30 minutos)				Cl ₅₀ de inhibición de CYP (µM)				%PPB		hERG
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4	H	R	
17	0,0697	0,255	55	100	75	50	100	0,34	29	> 100,0	28	99,97 ± 0,04	99,8 ± 0,1	26,3
18	0,0329	0,895												
19	0,00419	0,0676	9,3	53	1,6	44	43	5,9	2,9	> 100,0	16			
20	0,0113	0,246	85	82	29	73	94	22	48	> 100,0	37	98,0 ± 0,6	96,0 ± 2,3	
21	0,00608	0,0618	4,5	47	7,8	7,2	70	2	4,9	> 100,0	1,1			
22	0,0045	0,0494	< 1,6	61	2,3	38	58	13	16	> 100,0	6,2			
23	0,00349	0,0607	< 1,6	76	69	61	81	6	1,3	> 100,0	1,2			
24	0,00271	0,0715	< 1,6	57	39	8,2	68	2,7	4,2	> 100,0	1,3			
25			55	1,1	0,6	0,6	69	> 100,0	17	> 100,0	75			
27	0,0062	0,119												
28	0,002	0,156												
29	0,012	0,211												
30	0,0146	0,241												
31	0,01	0,211												
32	0,006	0,09												
33	0,0189	0,81												
34	0,018	0,512	1,2	88	79	75	100	41	2,7	> 100,0	26			
35a	0,00877	0,144	6,4	64	24	34	33	9,2	3,3	> 100,0	4,4			
35b	0,00168	0,0208	47	0,6	0,5	0,3	2	3,4	1,4	> 100,0	1,1			
36	0,0572	1,9												
37	0,0206	0,451												
38	0,00976	0,394	83	32	0,9	0	41							
39	0,0059	0,348	9,2	26	28	6,4	16	11	4,4	90	3,6			

Figura 8

ES 2 700 541 T3

Compuesto	Cl ₅₀ de unión a RBP4 SPA (μM)	Ensayo de HTRF para antagonistas de la interacción de RBP4-TTR (μM)	Solubilidad	Estabilidad metabólica (% restante a los 30 minutos)				Cl ₅₀ de inhibición de CYP (μM)			
				H	R	M	D	2C9	2C19	2D6	3A4
41	0,0089	0,0759	< 1,6	71	2,8	4,9	70	> 100,0	98	> 100,0	> 100,0
42	0,0896	0,512	61	25	25	27	73	15	4,9	> 100,0	1,7
43	0,0841	0,318	2,6	24	13	20	83	> 100,0	14	> 100,0	10
44	0,0438	0,464	43	100	54	90	93	> 100,0	10	> 100,0	10
45	0,0811	0,315	14	23	11	21	76	> 100,0	13	> 100,0	17
46	0,0419	0,599	92	35	37	37	88	13	5,7	> 100,0	1,3
47			> 100,0	66	38	9,2	66	13	0,16	> 100,0	11
48	0,0484	0,66	12	45	31	4,4	73	> 100,0	6,7	> 100,0	> 100,0
49	0,0112	0,142	62	47	49	9,5	90	27	14	> 100,0	90
50	0,0188	0,18	29	81	82	89	99	5,6	2,1	> 100,0	< 0,046
51			34	89	72	70	95	13	75	> 100,0	8
52	0,0888	0,285	55	57	100	69	100	0,33	31	> 100,0	53
53	0,329	0,368	60	89	87	100	99	0,58	16	> 100,0	50
54	0,163	1,56	> 100,0	100	100	82	93	8,7	32	> 100,0	42
55	>3	ND									
56	0,149	0,481									
57	0,0602	0,279	> 100,0	100	96	96	97	1,4	3,4	> 100,0	1,9
59	0,0118	0,0556									

Figura 9