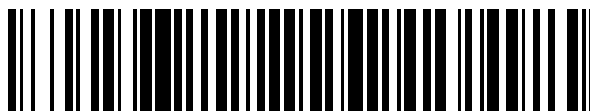


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 163**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)
A61K 31/407 (2006.01)
A61P 13/12 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 37/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.09.2013 PCT/EP2013/069679**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14048865**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.09.2013 E 13766056 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 2900669**

54 Título: **Derivados de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol y compuestos relacionados como inhibidores de la autotaxina (ATX) y como inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) para tratar, por ejemplo, enfermedades renales**

30 Prioridad:

25.09.2012 EP 12185941

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

07.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**HERT, JÉRÔME;
HUNZIKER, DANIEL;
MATTEI, PATRIZIO;
MAUSER, HARALD;
TANG, GUOZHI y
WANG, LISHA**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 753 163 T3

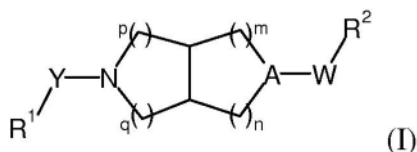
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Derivados de hexahidropirrol[3,4-c]pirrol y compuestos relacionados como inhibidores de la autotaxina (ATX) y como inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) para tratar, por ejemplo, enfermedades renales

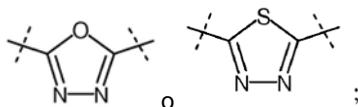
La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en mamíferos y, en particular, a inhibidores de la autotaxina (ATX) que son inhibidores de la producción de ácido lisofosfatídico (LPA) y, por tanto, moduladores de los niveles de LPA y de la señalización asociada, para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestásico y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos.

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



en la que

R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, quinolilo, quinolinilo sustituido, isoquinolilo, isoquinolinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰;



Y es -OC(O)-, -NR⁷C(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-;

A es -N- o CR⁵-;

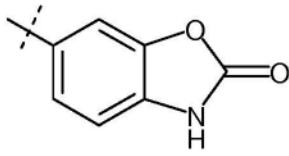
W es -O-, -S-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo y cicloalquilo;

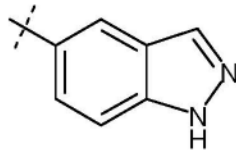
R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, en los que aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo, y en los que fenilo sustituido, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, tetrahidrofurano sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

m, n, p y q se seleccionan independientemente de 1 o 2;



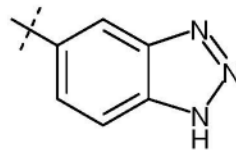
B

,



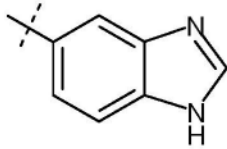
C

,



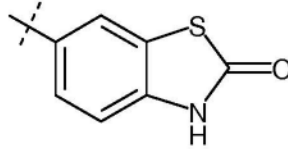
D

,



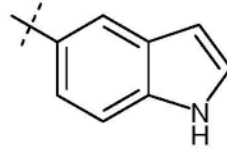
E

,



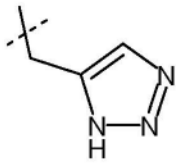
F

,



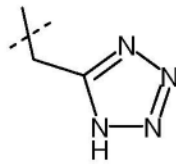
G

,



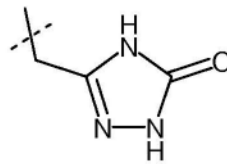
H

,



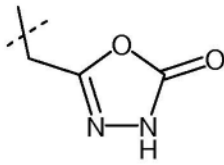
I

,



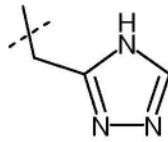
J

,



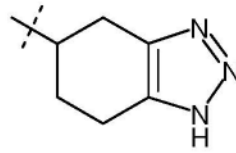
K

,



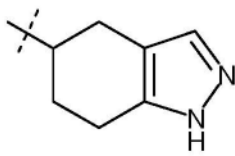
L

,



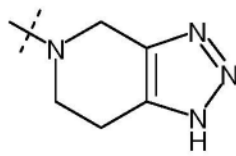
M

,



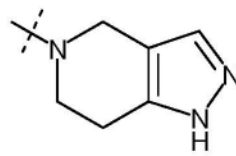
N

,



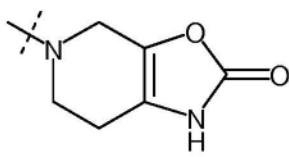
O

,



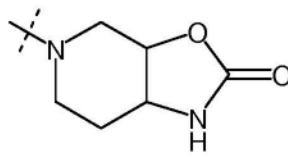
P

,



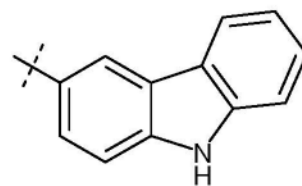
Q

,



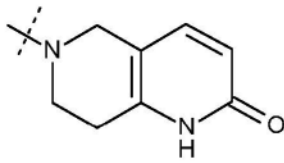
R

,

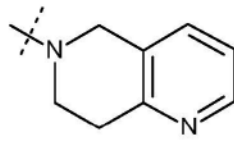


S

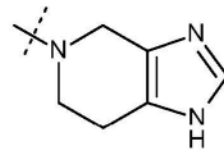
,



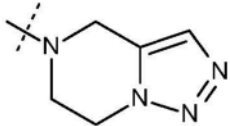
T



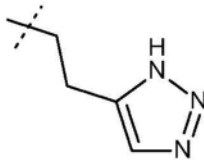
U



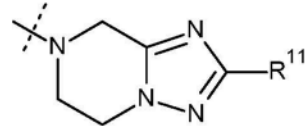
V



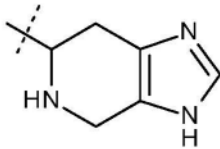
X



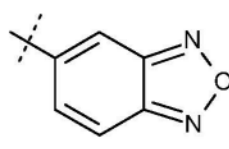
Z



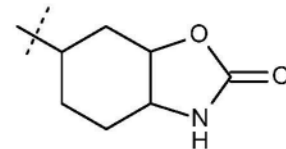
AA



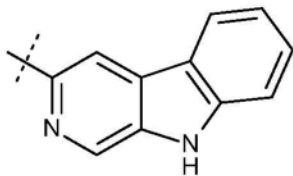
AB



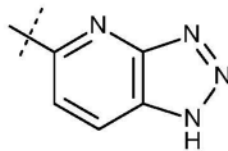
AC



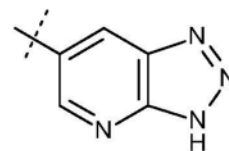
AD



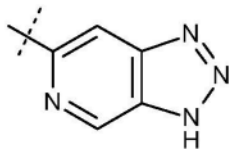
AE



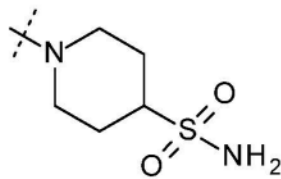
AF



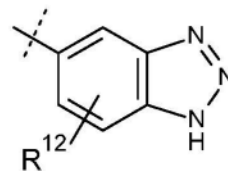
AG



AH



AI



AJ

R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

5 R¹² es alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI y AJ;

10 y sales farmacéuticamente aceptables.

La autotaxina (ATX) es una enzima secretada, también llamada ectonucleótido pirofosfatasa/fosfodiesterasa 2 o lisofosfolipasa D, que es importante para convertir la lisofosfatidilcolina (LPC) en la molécula de señalización

bioactiva, el ácido lisofosfatídico (LPA). Se ha mostrado que los niveles plasmáticos del LPA están bien correlacionados con la actividad de la ATX y, por tanto, se cree que la ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Los primeros experimentos con un prototipo de inhibidor de la ATX han mostrado que dicho compuesto es capaz de inhibir la actividad de síntesis del LPA en plasma de ratón. El trabajo realizado en los años 70 y principios de los 80 ha demostrado que el LPA puede provocar una amplia gama de respuestas celulares como, por ejemplo, la contracción de las células del músculo liso, la activación plaquetaria, la proliferación celular, la quimiotaxia y otros. El LPA surte efecto por medio de la señalización a varios receptores acoplados a proteínas G (GPCR); los primeros miembros se denominaron originalmente receptores Edg (gen de diferenciación de células endoteliales) o gen de zona ventricular-1 (vzg-1), pero ahora se denominan receptores de LPA. El grupo prototípico consiste ahora en LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 y LPA3/Edg-7. Recientemente se han descrito tres receptores de LPA adicionales, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5, que están más estrechamente relacionados con los receptores purinérgicos selectivos de nucleótidos que con los receptores prototípicos LPA1-3. El eje de señalización ATX-LPA participa en una amplia gama de funciones fisiológicas y fisiopatológicas, que incluyen, por ejemplo, la función del sistema nervioso, el desarrollo vascular, la fisiología cardiovascular, la reproducción, la función del sistema inmunitario, la inflamación crónica, la metástasis y progresión tumoral, la fibrosis orgánica, así como la obesidad y/u otras enfermedades metabólicas como la diabetes mellitus. Por lo tanto, el incremento de la actividad de la ATX y/o incremento de los niveles de LPA, la expresión alterada de receptores del LPA y las respuestas alteradas al LPA pueden contribuir al inicio, progresión y/o desenlace de una serie de afecciones fisiopatológicas diferentes relacionadas con el eje ATX/LPA.

El documento WO2011/006569 divulga derivados tricíclicos de 1,3,4,11-a-tetrahidro-2H,10H-2,4a,10-triazadibenzo[a,d]ciclohepten-5,11-diona que son moduladores de autotaxina fosfodiesterasa y autotaxina lisofosfolipasa para el tratamiento de, por ejemplo, tumores, enfermedades oculares y artritis.

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

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

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

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

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

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

etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.

- 5 El término "alcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.
- 10 El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Entre los grupos alcoxialquilo ejemplares se incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.
- 15 El término "alcoxihaloalquilo" indica un grupo haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Entre los grupos alcoxihaloalquilo ejemplares se incluyen metoxitrifluoroetilo, etoxitrifluoroetilo, metoxitrifluoropropilo, etoxitrifluoropropilo e isopropoxitrifluoroetilo. Un grupo alcoxihaloalquilo particular incluye metoxitrifluoroetilo.
- 20 El término "alquilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 1 a 12 átomos de carbono. En modos de realización particulares, el alquilo tiene de 1 a 7 átomos de carbono, y en modos de realización más particulares de 1 a 4 átomos de carbono. Los ejemplos de alquilo incluyen metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y pentilo. Entre los grupos alquilo particulares se incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Unos grupos alquilo más particulares son metilo e isopropilo.
- 25 El término "alquilcarbonilo" indica un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo o etilo. Entre los grupos alquilcarbonilo particulares se incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$ en la que R' es metilo.
- 30 El término "alquilsulfanilo" indica un grupo de la fórmula $-S-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula $-S-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Entre los grupos alquilsulfanilo particulares se incluye un grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es metilo.
- 35 El término "alquilsulfínilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfínilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Entre los grupos alquilsulfínilo particulares se incluye un grupo de fórmula $-S(O)-R'$ en la que R' es metilo.
- 40 El término "alquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o terc-butilo. Entre los grupos alquilsulfonilo particulares se incluye un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$ en la que R' es metilo.
- 45 El término "alquinilo" indica un grupo hidrocarburo saturado lineal o ramificado monovalente de 2 a 7 átomos de carbono que comprende uno, dos o tres triples enlaces. En modos de realización particulares, el alquinilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono que comprenden uno o dos triples enlaces. Los ejemplos de alquinilo incluyen etinilo, propinilo, prop-2-inilo, isopropinilo y n-butinilo.
- 50 El término "amino" indica un grupo $-NH_2$.
- El término "aminoalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, amino-1-metil-etilo, aminopropilo, aminometilpropilo y aminopropilo. Ejemplos particulares son aminometilo y aminoetilo.
- 55 El término "aminosulfonilo" indica un grupo $-S(O)_2-NH_2$.
- El término "carbonilo" indica un grupo $-C(O)-$.
- 60 El término "ciano" indica un grupo $-C\equiv N$.
- El término "cicloalcoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupo cicloalcoxi incluyen ciclopropoxi, ciclobutoxi, ciclopentiloxi, ciclohexiloxi, cicloheptiloxi y ciclooctiloxi. Un grupo cicloalcoxi particular es ciclopropoxi.
- 65

- El término "cicloalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo cicloalcoxi. Los ejemplos de grupos cicloalcoxialquilo incluyen ciclopropoximetilo, ciclopropoxietilo, ciclobutoximetilo, ciclobutoxietilo, ciclopentiloximetilo, ciclopentiloxietilo, ciclohexiloximetilo, ciclohexiloxietilo, cicloheptiloximetilo, cicloheptiloxietilo, ciclooctiloximetilo y ciclooctiloxietilo.
- 5 El término "cicloalquilo" indica un grupo hidrocarburo monocíclico o bicíclico saturado monovalente de 3 a 10 átomos de carbono de anillo. En modos de realización particulares, cicloalquilo indica un grupo hidrocarburo monocíclico saturado monovalente de 3 a 8 átomos de carbono de anillo. El término "bicíclico" significa un sistema de anillo que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Grupos cicloalquilo monocíclicos particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo.
- 10 El término "cicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalcoxi incluyen ciclopropilmetoxi, ciclobutilmetoxi, ciclopentilmetoxi, ciclohexilmetoxi, cicloheptilmetoxi y ciclooctilmetoxi.
- 15 El término "cicloalquilalcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilalcoxi. Los ejemplos de cicloalquilalcoxialquilo incluyen ciclopropilmetoximetilo, ciclopropilmetoxietilo, ciclobutilmetoximetilo, ciclobutilmetoxietilo, ciclopentilmetoxietilo, ciclopentilmetoximetilo, ciclohexilmetoximetilo, ciclohexilmetoxietilo, cicloheptilmetoximetilo, cicloheptilmetoxietilo, ciclooctilmetoximetilo y ciclooctilmetoxietilo.
- 20 El término "cicloalquilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se reemplaza por un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de cicloalquilalquilo incluyen ciclopropilmetilo, ciclopropiletilo, ciclopropilbutilo, ciclobutilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, ciclopentilbutilo, ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo. Los ejemplos particulares de cicloalquilalquilo son ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[4.1.0]heptaniletilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, biciclo[2.2.2]octaniletilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo. Otros ejemplos particulares de cicloalquilalquilo son ciclohexilmetilo, ciclohexiletilo, biciclo[4.1.0]heptanilmetilo, biciclo[2.2.2]octanilmetilo, adamantanilmetilo y adamantaniletilo.
- 25 El término "cicloalquilcarbonilo" de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es ciclopropilo.
- 30 El término "cicloalquilsulfanilo" indica un grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula $-S-R'$, en la que R' es ciclopropilo.
- 35 El término "cicloalquilsulfinito" indica un grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfinito incluyen grupos de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es ciclopropilo.
- 40 El término "cicloalquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es ciclopropilo.
- 45 El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Un grupo haloalcoxi particular es trifluorometoxi.
- 50 El término "haloalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por átomos de halógeno iguales o diferentes. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Un grupo haloalquilo particular es trifluorometilo.
- 55 El término "haloalquilsulfanilo" indica un grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula $-S-R'$, en la que R' es trifluorometilo.
- 60 El término "haloalquilsulfinito" indica un grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilsulfinito incluyen grupos de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es trifluorometilo.
- 65 El término "haloalquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los

ejemplos de grupos haloalquilsulfino incluyen grupos de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es trifluorometilo.

5 Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro, flúor y bromo. Los halógenos más particulares son cloro y flúor.

El término "hidroxi" indica un grupo $-OH$.

10 El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxi. Entre los ejemplos de hidroxialquilo se incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.

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

20 El término "indaniloxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo indanilo.

El término "indaniloxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo indaniloxi. Entre los grupos indaniloxialquilo ejemplares se incluyen indaniloximetilo, indaniloxietilo e indaniloxipropilo. El grupo indaniloxialquilo particular es indaniloximetilo.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

65 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a aquellas sales que retienen la eficacia biológica y las propiedades de las bases libres o ácidos libres, que no son indeseables biológicamente o por otras causas. Las sales se forman con ácidos inorgánicos, tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico,

ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos, tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares.

5 Además, estas sales se pueden preparar añadiendo una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

15 Por "ésteres farmacéuticamente aceptables" se entiende que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos precursores *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que puede producir los compuestos originales de fórmula general (I) *in vivo*, están dentro del alcance de la presente invención.

20 El término "grupo protector" (PG) indica el grupo que bloquea selectivamente un sitio reactivo en un compuesto multifuncional, de modo que una reacción química se pueda llevar a cabo selectivamente en otro sitio reactivo no protegido en el significado asociado convencionalmente con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el momento apropiado. Grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxilo o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son los grupos terc-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es terc-butoxicarbonilo (Boc).

30 La abreviatura μM significa micromolar y es equivalente al símbolo μM .

La abreviatura μl significa microlitro y es equivalente al símbolo μl .

35 La abreviatura μg significa microgramo y es equivalente al símbolo μg .

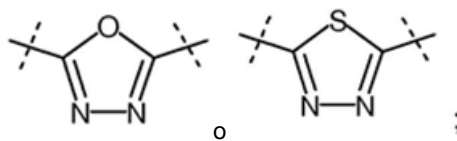
Los compuestos de fórmula (I) pueden contener varios centros asimétricos y pueden estar presentes en forma de enantiómeros ópticamente puros, mezclas de enantiómeros tales como, por ejemplo, racematos, diastereoisómeros ópticamente puros, mezclas de diastereoisómeros, racematos diastereoisoméricos o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

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

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

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

55 R^1 es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por R^8 , R^9 y R^{10} ;



Y es -OC(O)-, -NR⁷C(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-,

A es -N- o CR⁵-;

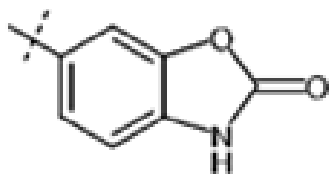
5 W es -O-, -S-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

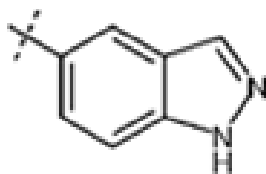
10 R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo y cicloalquilo;

10 R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfinilo, haloalquilsulfinilo, cicloalquilsulfinilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, en los que aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno por entre uno y dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo, y en los que fenilo sustituido y piridinilo sustituido están opcionalmente sustituidos por entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

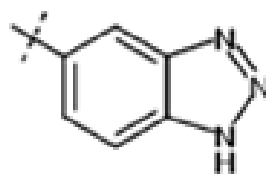
20 m, n, p y q se seleccionan independientemente de 1 o 2;



B

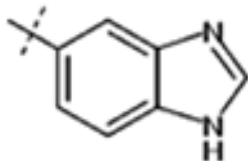


C

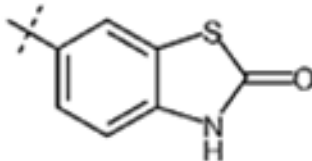


D

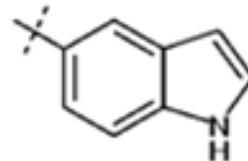
25



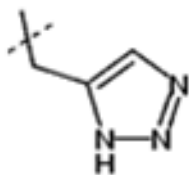
E



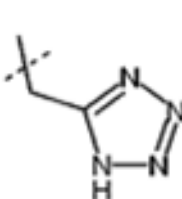
F



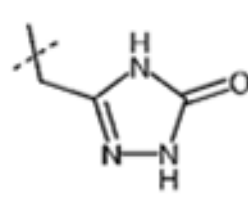
G



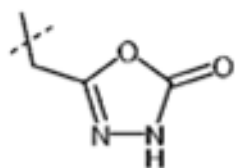
H



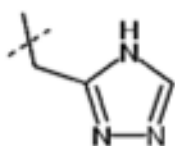
I



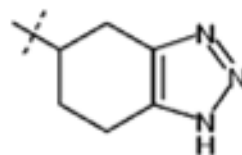
J



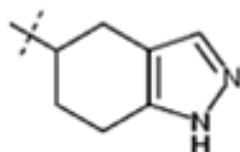
K



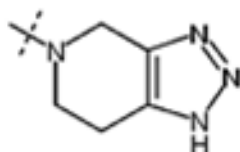
L



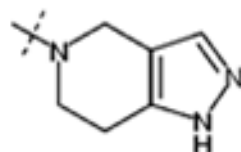
M



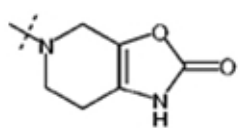
N



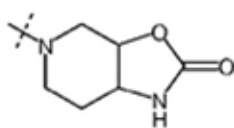
O



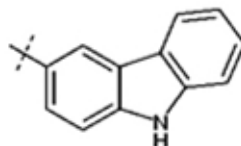
P



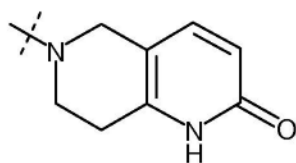
Q



R

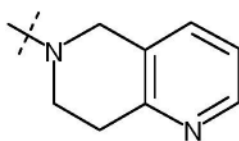


S



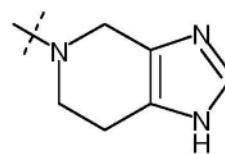
T

,



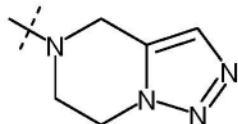
U

,



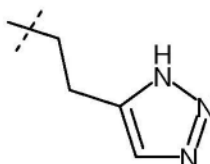
V

,



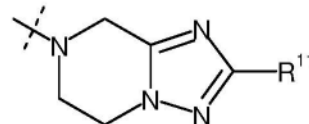
X

,



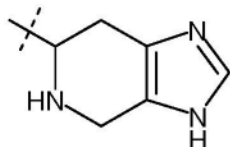
Z

,



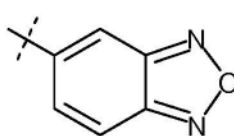
AA

,



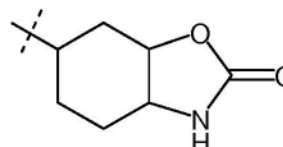
AB

,



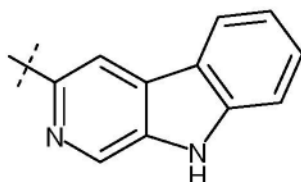
AC

,



AD

,



AE

;

R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

5 R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD y AE;

y sales farmacéuticamente aceptables.

10 Otro modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido o 1H-indol-2-ilo sustituido, en los que

15 cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido y 1H-indol-2-ilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰.

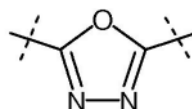
20 Otro modo de realización más de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido o 1H-indol-2-ilo sustituido, en los que cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido,

fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilaquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido y 1H-indol-2-ilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰.

5 Un modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en el que R¹ es fenilalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido, en el que fenilalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰.

10 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es fenilalquilo sustituido por R⁸, R⁹ y R¹⁰.

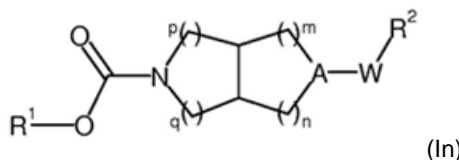
La presente invención se refiere también a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el



presente documento, en la que Y es -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂- o

15 Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que Y es -OC(O)- o -C(O)-.

Otro modo de realización más de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que Y es -OC(O)- y la fórmula (In).



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

25 Un modo de realización más particular de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es -N-.

30 Un modo de realización de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W es -O-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-.

Otro modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W es -C(O)-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-.

35 Otro modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W es -C(O)-.

40 Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH y AI.

Otro modo de realización particular más de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en este documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD y AE.

45 Otro modo de realización particular de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, D, H, M, O, R y AJ.

50 Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, D, H, O y R.

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo B y D.

55 Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es el sistema de anillo D.

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

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

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁶ es H o alquilo.

10

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, pirrolilo sustituido por un alquilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, alquilcarbonilo, y aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo.

15

20

Otro modo de realización particular de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo.

25

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo y aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

30

35

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, haloalcoxi, halógeno y alquilsulfonilo.

40

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es H, alquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, pirrolilo sustituido con un alquilo, pirrolidinilo, tetrahidrofurano, alquilcarbonilo o aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

45

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es H, alquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfino, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo o aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por dos alquilos.

50

Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁸ es haloalquilo, haloalcoxi, halógeno o alquilsulfonilo.

55

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

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

60

La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, ciano o halógeno.

65

La presente invención también se refiere a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, alcoxi o halógeno.

Otro modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H, alquilo o halógeno.

65

La presente invención se refiere también a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el

presente documento, en la que R⁸ y R⁹ son halógeno.

5 Un modo de realización de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁹ es H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxialcoxi, ciano o halógeno.

Además, un modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H o alquilo.

10 Otro modo de realización de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹⁰ es H.

Un modo de realización de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹ es haloalquilo.

15 Un modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m es 1.

20 Otro modo de realización particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n es 1.

Un modo de realización más particular de la presente invención son los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m y n son 1.

25 Un modo de realización particular de la presente invención son también los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que p y q son 1.

La presente invención se refiere también a los compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que n, p y q son 1.

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

35 R¹ es fenilalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido, en la que fenilalquilo sustituido y fenilalquenilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰;

Y es -OC(O)- o -C(O)-;

40 A es -N-;

W es -C(O)-;

R⁸ es haloalquilo, haloalcoxi, halógeno o alquilsulfonilo;

45 R⁹ es H, alquilo o halógeno;

R¹⁰ es H o alquilo;

50 m y n son 1;

p y q se seleccionan independientemente de 1 o 2;

R² se selecciona de los sistemas de anillo B, D, H, M, O, R y AJ;

55 R¹² es halógeno

y sales farmacéuticamente aceptables.

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

R¹ es fenilalquilo sustituido o fenilalquenilo sustituido, en la que fenilalquilo sustituido y fenilalquenilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰;

65 Y es -OC(O)- o -C(O)-;

A es -N-;

W es -C(O)-;

5 R⁸ es haloalquilo, haloalcoxi, halógeno o alquilsulfonilo;

R⁹ es H, alquilo o halógeno;

R¹⁰ es H o alquilo;

10

m y n son 1;

p y q se seleccionan independientemente de 1 o 2;

15 R² se selecciona de los sistemas de anillo B y D;

y sales farmacéuticamente aceptables.

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

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona;

25 1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

30 (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(9H-pirido[3,4-b]indol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

35 (3aR,6aS)-5-(1H-indol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(9H-carbazol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(1H-indazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

40

(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

45

cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

50

(1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aR)-5-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona;

(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

55

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona;

60

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;

(3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrobencioxazol-2-ona;

65

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-

- trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-((3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il)-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona
- 15 (E)-1-((3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il)-3-(2-isopropilfenil)prop-2-en-1-ona;
- trans-2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 20 (3aR,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 6-((3aS,8aR)-6-((E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona;
- 25 (3aR,5s,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,5r,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 30 (3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 35 éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
- (3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 50 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 cis-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 60 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
- trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 65 (3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

- éster 1-(3-clorofenil)ciclopropílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster biciclo[4.1.0]hept-7-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster adamantan-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 1-fluoro-ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-adamantan-2-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 2-adamantan-1-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster adamantan-1-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)bencílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bencílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 2-ciclohexiletilo;
- 35 éster 3-fluoro-5-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;
- 40 éster 3-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-fluoro-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 3-cloro-5-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 4-fluoro-3-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-ciano-5-fluorobencilo;
- 55 (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-metoxibencilo;
- éster (1S,4R)-3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 éster (1R,4S)-1-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aR,5s,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxílico;

- éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 (3aR,5r,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-((1H-benzodimidazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 15 1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzod[1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;
- (3aR,6aS)-5-((1H-indazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 20 (3aR,6aS)-5-((2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[dioxazol-2(3H)-ona;
- 25 4-((E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-oxo-propenil)-benzonitrilo;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 30 (3aR,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 35 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona;
- 45 6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona;
- (3aR,7aR) 5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 (E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-prop-2-en-1-ona;
- (1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- 60 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- (1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65

- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 5 (4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 15 (3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[3-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- (3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 20 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 25 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- (+)-trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 30 (-)-trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (-)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 35 (+)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{trans-2-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il}metanona;
- 45 (E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 50 (E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 55 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(6-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-p-tolilprop-2-en-1-ona;
- 65

ES 2 753 163 T3

- 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- 5 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzoniitrilo;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 20 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzoniitrilo;
- (E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 (-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 (+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 65

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-difluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 4-((E)-3-[(3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-oxo-propenil)benzonnitrilo;
- 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzonnitrilo;
- 15 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzonnitrilo;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 20 (E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzonnitrilo;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 30 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetraidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 45 (E)-1-[(3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-tetraidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-metanosulfonil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 3-((E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxo-propenil)-5-cloro-benzonnitrilo;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 65 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetraidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-

- trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 5 (3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)]-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- 10 (3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]]-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-prop-2-en-1-ona;
- 15 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 20 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
- 25 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)-N-metilochidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)propan-1-ona;
- 30 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- 35 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-bifenil-4-il-propan-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(metilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometiltio)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona;
- 55 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 65

- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etanona;
- 20 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-metil-fenoxi)etanona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 30 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)-N-metiloctahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 35 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-difluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 40 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 45 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 50 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropil-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)propan-1-ona;
- 55 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)propan-1-ona;
- 60 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)propan-1-ona;
- 65 [2-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]amida del ácido (3aS,8aR)-6-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)propionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;

- clorhidrato de (E)-3-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]prop-2-en-1-ona;
- 5 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Además, los ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de
- 10 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 15 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona;
- 20 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)prop-2-en-1-ona;
- éster 4-fluoro-2-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 30 éster 2-ciclopropil-4-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 35 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- éster 2-metoxi-4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 40 4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxo-etoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- 45 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-[4-metil-2-(1-metil-pirrolidin-3-il)fenoxi]etanona;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)etanona;
- 50 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etanona;
- 55 éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 60 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona;
- 65 4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxoetoxi]-3-

- propan-2-il-benzonitrilo;
- 5 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona;
- 10 éster 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 15 éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 20 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 25 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster 7-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 40 éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-trifluorometil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 1-[(3aR,6aR)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 55 (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
- 60 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-cianobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 éster 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-

- c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-difluorometoxi-3-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 4-difluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster 5-trifluorometoxi-piridin-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 4-ciano-2-etoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 40 éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-

- carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metoxi-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-ciclobutoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 4-ciano-2-isopropoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propanona;
- 25 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-piperidin-1-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)propan-1-ona;
- 30 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etanona;
- 35 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(bifenil-2-iloxi)etanona;
- (E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propanona;
- 40 1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 45 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-pirrol-1-il-fenoxi)etanona;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-metoxi-benzonitrilo;
- 50 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-benzonitrilo;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-fenoxi-etanona;
- 2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-5-trifluorometoxi-benzonitrilo;
- 55 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)etanona;
- 60 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 65 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;

- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 5 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 10 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 15 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 20 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-isopropil-benzonitrilo;
- 25 2-(2-acetil-fenoxi)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]etanona;
- 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo;
- 30 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4-metoxi-naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 35 4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-etoxi-benzonitrilo;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 40 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-fenoxi)etanona;
- [(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-il-metanona;
- 45 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 50 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[2-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi]etanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4-metoxi-naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 55 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butil-fenoxi)etanona;
- [(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclohexil]metanona;
- 60 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 65 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-piridin-3-

- ilfenoxi)etanona;
- 5 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-2-metil-5-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 10 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-3-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 15 [(3aR,6aR)-5-[1-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(1H-benzotriazol-5-il)metanona;
- 20 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxinaftalen-2-il)metanona;
- 25 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxiquinolin-2-il)metanona;
- 30 1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 35 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-2-metil-5-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 40 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-3-il]metanona;
- 45 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona;
- 50 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona;
- 55 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo;
- 60 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo;
- 65 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-metil-5-(trifluorometoxi)indol-2-il]metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]etanona;
- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(1-etoxiisoquinolin-3-il)metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-etoxiquinolin-2-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-bromo-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(2,2,2-

trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanona;

((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;

5 (1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aS)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperidin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona;

10 (1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aS)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperazin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

20 trans-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

25 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

30 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;

35 1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;

1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;

40 1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

45 También, otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de

trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

50 trans-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

55 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

60 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;

65 1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-

ona;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;

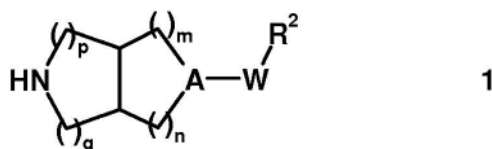
5 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

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

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



25

Por ejemplo, la amina **1** se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1\text{-OC(O)-Cl}$ (**2**), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3A**), o con un derivado de succinimidil carbonato de fórmula (**3B**), dando lugar a un compuesto de fórmula (I) en la que Y es $-\text{OC(O)-}$.

30



35

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

40

Los ésteres de cloroformiato **2** están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar a partir del alcohol correspondiente de fórmula $R^1\text{-OH}$, por reacción con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno), como se describe en la literatura.

45

Los ésteres de imidazol-1-carboxilato **3A** se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula $R^1\text{-OH}$, por reacción con 1,1'-carbonyldiimidazol. La reacción se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o acetonitrilo. Los ésteres de imidazol-1-carboxilato **3A** típicamente no se aíslan sino que se hacen reaccionar directamente con aminas **1** como se describe anteriormente.

50

Los derivados del carbonato de succinimidilo **3B** se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula $R^1\text{-OH}$, por reacción con el carbonato de N,N'-disuccinimidilo. La reacción se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina. Los derivados del carbonato de succinimidilo **3B** típicamente no se aíslan sino que se hacen reaccionar directamente con aminas **1** como se describe anteriormente.

55

Los alcoholes de fórmula $R^1\text{-OH}$ están disponibles comercialmente o se pueden producir por los procedimientos descritos en el presente documento o conocidos en la técnica.

De forma alternativa, la amina **1** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (**4**) o, en el caso de que R^7 sea H, con un isocianato de fórmula R^1-NCO (**5**), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-NR^7C(O)-$.

5 Las N-(clorocarbonil)aminas (**4**) se sintetizan a partir de las aminas correspondientes de fórmula $R^1-N(R^7)H$ por reacción con el fosgeno o un equivalente del fosgeno, como se describe en la literatura.

10 Los isocyanatos **5** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de fórmula R^1-NH_2 , por reacción con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) como se describe en la literatura.

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

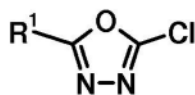
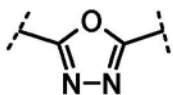
20 La amina **1** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R^1-COCl (**7**) para dar lugar a compuestos de fórmula (I) en la que Y es $-C(O)-$. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$.

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

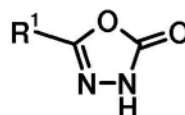
30 De forma alternativa, la amina **1** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida,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

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

40 De forma alternativa, la amina **1** se hace reaccionar con un reactivo de clorooxadiazol adecuado de fórmula general **9**, o con el reactivo de oxadiazolona **10**, dando lugar a un compuesto de fórmula (I), en la que Y es



9



10

45 En el caso de que los compuestos de fórmula (I) se produzcan a partir de la amina **1** y el clorooxadiazol **9**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano a temperaturas entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$.

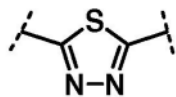
50 En el caso de que los compuestos de fórmula (I) se produzcan a partir de la amina **1** y la oxadiazolona **10**, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio y una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $100\text{ }^\circ\text{C}$ como se describe en la literatura.

Las oxadiazolonas **10** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

Los clorooxadiazoles **9** están disponibles comercialmente o se pueden producir a partir de las oxadiazolonas correspondientes, por reacción con un reactivo halogenante adecuado, por ejemplo, oxiclorigenato de fósforo y/o pentaclorigenato de fósforo, a temperaturas entre 60 °C y 120 °C.

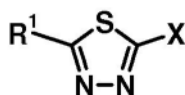
5

De forma alternativa, la amina **1** se hace reaccionar con un reactivo de halotiadiazol adecuado de fórmula general **11** (X = Cl o Br) o con un reactivo de tiadiazolotiónona **12**, dando lugar a los compuestos de fórmula (I)

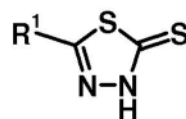


en la que Y es

10



11



12

15

En el caso de que los compuestos de fórmula (I) se produzcan a partir de la amina **1** y el halooxadiazol **11**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

20

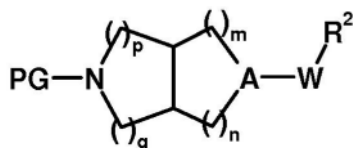
En el caso de que los compuestos de fórmula (I) se produzcan a partir de la amina **1** y la tiadiazolotiónona **12**, la reacción se realiza en un disolvente tal como etanol o N,N-dimetilformamida a temperaturas entre 20 °C y 100 °C como se describe en la literatura.

Las tiadiazolotiónonas **12** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

Los halotiadiazoles **11** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

25

Las aminas de fórmula general **1** se sintetizan a partir de precursores **13** protegidos adecuadamente.



13

30

Los grupos protectores (PG) adecuados son terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro-benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermedios **13** se puede realizar usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

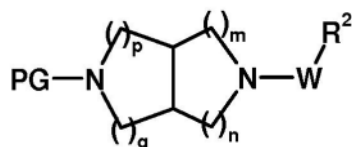
35

Por ejemplo, en el caso de que PG sea benciloxicarbonilo opcionalmente sustituido, la desprotección se puede realizar por hidrogenación a presiones entre 1 bar y 100 bar, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C en disolventes tales como metanol o etanol.

40

De forma alternativa, en el caso de que PG sea terc-butoxicarbonilo, la desprotección se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.

Los carbamatos **13** en los que A es N se representan por la estructura general **13A**.

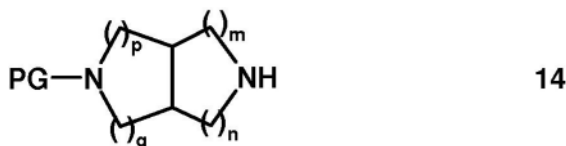


13A

45

PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo, terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro-benciloxicarbonilo.

5 Los carbamatos **13A** se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **14** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



10 Por ejemplo, **14** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general $X-CR^3R^4-R^2$ (**15**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , dando lugar a **13A**, donde W es $-CR^3R^4-$. Esta reacción se realiza en un disolvente tal como tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

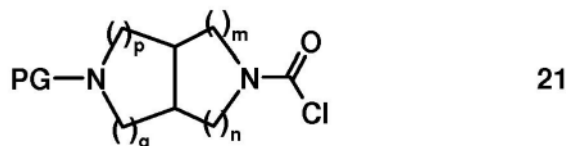
15 De forma alternativa, para los compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-CR^3R^4-$, R^4 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^3 es H, la amina **14** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general $R^4-C(O)-R^2$ (**16**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a **13A**. Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahydrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

20 De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**17**), dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-C(O)-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidiona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

30 De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^2-SO_2Cl (**18**), dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

35 De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (**19**) dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-C(O)-NR^6-$, o con un isocianato de fórmula R^2-NCO (**20**), dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-C(O)-NR^6-$ y R^6 es H.

40 De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con el fosgeno o equivalente del fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahydrofurano, para proporcionar la N-(clorocarbonil)amina correspondiente de fórmula **21**, que a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula $HN(R^6)R^2$ (**22**) en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es $-C(O)-NR^6-$.



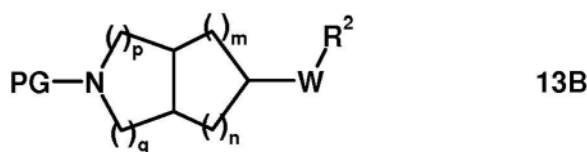
50 De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina), en un disolvente tal como diclorometano o tetrahydrofurano, dando lugar a la N-(clorocarbonil)amina correspondiente de fórmula **21**, que a continuación se hace reaccionar con aminas de fórmula H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA o H-AF en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, dando lugar a compuestos de la fórmula **13A**, en la que W es $-C(O)-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA o AF.

Las N-(clorocarbonil)aminas **19** se sintetizan a partir de las aminas **22** correspondientes por reacción con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (difosgeno, trifosgeno) como se describe en la literatura.

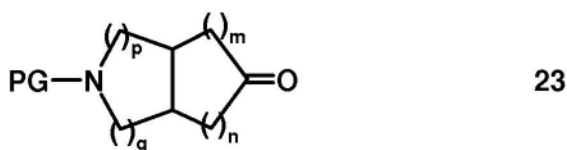
5 Los isocianatos **20** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de fórmula R^2-NH_2 , por reacción con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) como se describe en la literatura.

10 Las aminas **14**, los agentes alquilantes **15**, los aldehídos/cetonas **16**, los ácidos carboxílicos **17**, los cloruros de sulfonilo **18** y las aminas **22** están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar como se describe en el presente documento o en la literatura.

15 Los carbamatos **13** en los que A es CR^5 y R^5 es H están representados por la fórmula general **13B**, en la que PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo terc-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro-benciloxicarbonilo.

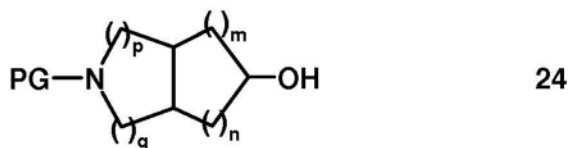


20 El compuesto **13B**, en el que W es $-NR^6$, se produce a partir de la cetona **23** por reacción con una amina de fórmula $HN(R^6)R^2$ (**22**) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahydrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.



25 Las cetonas **23** y las aminas **22** están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura.

30 El compuesto **13B**, en el que W es $-O-$ o $-S-$, se produce a partir del alcohol **24** usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.



35 Por ejemplo, el alcohol **24** se hace reaccionar a temperatura ambiente con fenol $HO-R^2$ o tiofenol $HS-R^2$ en presencia de trifetilfosfina y un dialquilazodicarboxilato, por ejemplo, diisopropilazodicarboxilato o dietilazodicarboxilato, en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano, dando lugar a **13B**, en el que W es $-O-$ o $-S-$.

40 En el caso de que W sea $-O-$ y R^2 es B, los compuestos de fórmula **13B** también se pueden producir a partir de alcohol **24** en una secuencia de tres etapas. Por lo tanto, el compuesto **24** se hace reaccionar en la etapa 1 a temperatura ambiente con un éster alquílico del ácido 2,4-dihidroxibenzoico en presencia de trifetilfosfina y un dialquilazodicarboxilato, por ejemplo, diisopropilazodicarboxilato o dietilazodicarboxilato, en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o tetrahydrofurano, convirtiendo el grupo hidroxilo en un sustituyente 3-hidroxi-4-(alcoxicarbonil)fenil éter. Este se hidroliza en la etapa 2 al grupo 3-hidroxi-4-carboxifenilo correspondiente, usando una base tal como hidróxido de sodio en agua y en presencia de codisolventes como tetrahydrofurano y/o metanol o etanol. En la etapa 3, el intermedio 3-hidroxi-4-carboxifenil éter se puede someter a una reordenación de Curtius como se describe en la literatura, por ejemplo, usando difenilforilazida, en un disolvente tal como tolueno, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, a temperaturas entre 60 °C y 110 °C, dando lugar

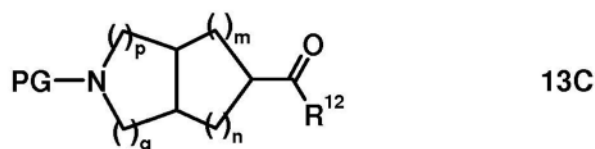
45 al correspondiente 2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-il éter **13B**, en el que W es $-O-$ y R^2 es B.

De forma alternativa, la conversión del alcohol **24** en el metanosulfonato correspondiente usando cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 °C y +30 °C, y el tratamiento del metanosulfonato intermedio con fenol HO-R² o tiofenol HS-R² en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, dan lugar a **13B**, en el que W es -O- o -S-.

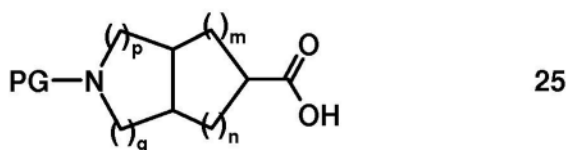
El compuesto **13B**, en el que W es -SO₂-, se produce a partir del compuesto **13B**, en el que W es -S- por oxidación con un reactivo adecuado, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente tal como ácido fórmico, ácido acético o diclorometano, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los alcoholes **24** se producen a partir de las cetonas **23** usando un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los carbamatos **13** en los que A es CR⁵, R⁵ es H y W es -C(O)-N(R⁶)- están representados por la fórmula general **13C**, en la que R¹² es N(R⁶)R², O, P, Q, R, T, U, V, X, AA o AF.



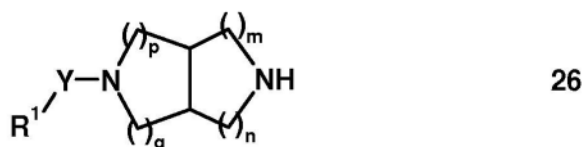
La amida **13C** se produce a partir del ácido carboxílico **25** por reacción de acoplamiento con una amina de fórmula HN(R⁶)R² (**22**), H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA o H-AF.



La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-dodiclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

Los ácidos carboxílicos **25** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

Los compuestos de fórmula (I), en la que A es N, se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **26** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



Por ejemplo, una amina de fórmula **26** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general X-CR³R⁴-R² (**15**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO₂CH₃, dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N y W es -CR³R⁴-. Esta reacción se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

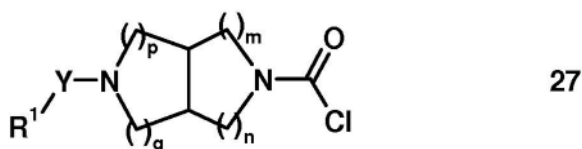
De forma alternativa, una amina de fórmula **26** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general $R^4-C(O)-R^2$ (**16**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N, W es $-CR^3R^4$, R^4 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^3 es H. Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

De forma alternativa, la amina **26** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**17**), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N y W es $-C(O)-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre 40°C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

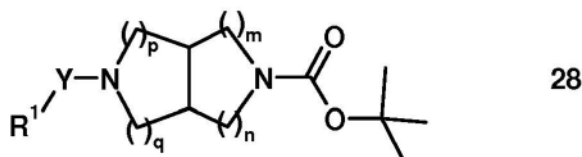
De forma alternativa, la amina **26** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^2-SO_2Cl (**18**), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N y W es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

De forma alternativa, la amina de fórmula **26** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^2-N(R^6)-C(O)-Cl$ (**19**) dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N y W es $C(O)-NR^6$, o con isocianato R^2-NCO (**20**), dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N, W es $-C(O)-NR^6$ - y R^6 es H.

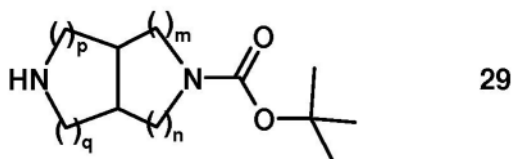
De forma alternativa, la amina **26** se hace reaccionar con el fosgeno o un equivalente del fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina), en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, dando lugar a la N-(clorocarbonil)amina correspondiente de fórmula **27**, que a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA o H-AF en presencia de una base tal como trietilamina o diisopropiletilamina, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N, W es $-C(O)-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA o AF.



Las aminas **26** se pueden sintetizar a partir de sus derivados de carbamato de terc-butilo de fórmula **28** por desprotección de carbamato. La desprotección se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.



Los carbamatos de terc-butilo **28** se pueden sintetizar a partir de precursores de amina de fórmula **29** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.



5 Por ejemplo, una amina de fórmula **29** se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1-OC(O)-Cl$ (**2**), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3A**), o con un derivado de succinimidil carbonato de fórmula (**3B**), dando lugar a un compuesto de fórmula **28**, en la que Y es $-OC(O)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia o no de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

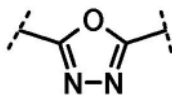
10 De forma alternativa, una amina de fórmula **29** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (**4**) dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-NR^7C(O)-$, o con un isocianato de fórmula R^1-NCO (**5**) dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-NR^7C(O)-$ y R^7 es H.

15 De forma alternativa, la amina **29** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-COOH (**6**), dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-C(O)-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

25 La amina **29** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados, tales como cloruros de acilo de fórmula R^1-COCl (**7**) para proporcionar compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-C(O)-$. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C.

30 De forma alternativa, la amina **29** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-S(O)_2-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

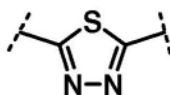
35 De forma alternativa, la amina **29** se hace reaccionar con un reactivo de clorooxadiazol adecuado de fórmula general **9**, o con el reactivo de oxadiazolona **10**, dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es



40 En el caso en que el compuesto **28** se produce a partir de la amina **29** y el clorooxadiazol **9**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

45 En el caso de que **28** se produzca a partir de la amina **29** y la oxadiazolona **10**, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris(dimetilamino)fosfonio y una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C como se describe en la literatura.

50 De forma alternativa, la amina **29** se hace reaccionar con un reactivo de halotiadiazol adecuado de fórmula general **11** (X es Cl o Br) o con el reactivo de tiadiazolona **12**, dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es



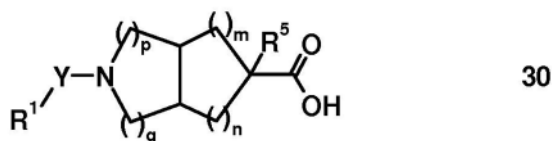
5 En caso de que el compuesto **28** se produzca a partir de la amina **29** y el halotiadiazol **11**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

10 En caso de que el compuesto **28** se produzca a partir de la amina **29** y la tiadiazoletioniona **12**, la reacción se realiza en un disolvente tal como etanol o N,N-dimetilformamida a temperaturas entre 20 °C y 100 °C como se describe en la literatura.

15 De forma alternativa, la amina **29** se acila con un haluro de haloalcanoilo, por ejemplo, cloruro de bromoacetilo, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahydrofurano, a temperaturas entre -78 °C y +20 °C, dando lugar al correspondiente intermedio de haloalcanamida, que en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, experimenta una reacción de sustitución nucleófila con un fenol sustituido, dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es -C(O)- y R¹ es fenoxialquilo sustituido.

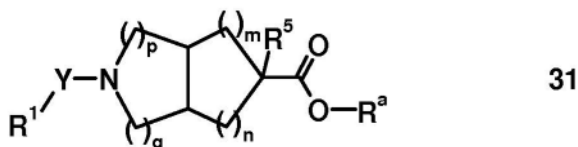
20 Las aminas de fórmula **29** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

25 Los compuestos de fórmula (I), en la que A es CR⁵ y W es-C(O)-N(R⁶)- se pueden producir a partir de precursores de ácido carboxílico de fórmula general **30** por reacción con reactivos de amina apropiados de fórmula general HN(R⁶)R², H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA o H-AF usando procedimientos conocidos en la técnica.

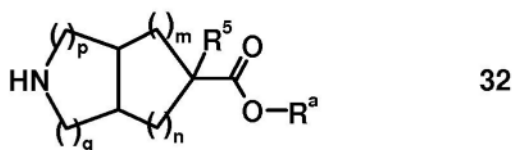


30 Por ejemplo, esta reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-díciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a 35 temperaturas entre -40 °C y 80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

40 Los ácidos carboxílicos **30** se pueden producir a partir de los precursores de éster correspondiente **31**, en los que R^a es alquilo inferior, por ejemplo metilo o etilo, usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica. Por ejemplo, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de potasio, hidróxido de sodio o hidróxido de litio, en disolventes tales como agua, metanol, etanol, tetrahydrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C.

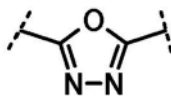


45 Los compuestos de fórmula **31** se pueden sintetizar a partir de precursores de amina de fórmula **32** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

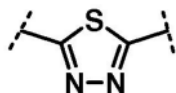


32

- Por ejemplo, una amina de fórmula **32** se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1-OC(O)-Cl$ (**2**) o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula **3**, dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-OC(O)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}C$ y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.
- De forma alternativa, una amina de fórmula **32** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^1-N(R^7)-C(O)-Cl$ (**4**) dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-NR^7C(O)-$, o con un isocianato de fórmula R^1-NCO (**5**) dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-NR^7C(O)-$ y R^7 es H.
- De forma alternativa, la amina **32** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^1-COOH (**6**), dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-C(O)-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonyldiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-trispirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos a temperaturas entre $-40\text{ }^{\circ}C$ y $80\text{ }^{\circ}C$ en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.
- La amina **32** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados, tales como cloruros de acilo de fórmula R^1-COCl (**7**) para dar lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-C(O)-$. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahydrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}C$ y $80\text{ }^{\circ}C$.
- De forma alternativa, la amina **32** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahydrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropiletilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre $0\text{ }^{\circ}C$ y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.
- De forma alternativa, la amina **32** se hace reaccionar con un reactivo de cloroaxiadiazol adecuado de fórmula general **9**, o con el reactivo de oxadiazolona **10**, dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la que Y es



- En caso de que el compuesto **31** se produzca a partir de la amina **32** y el cloroaxiadiazol **9**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre $20\text{ }^{\circ}C$ y $150\text{ }^{\circ}C$.
- En caso de que **31** se produzca a partir de la amina **32** y la oxadiazolona **10**, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio y una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre $20\text{ }^{\circ}C$ y $100\text{ }^{\circ}C$ como se describe en la literatura.
- De forma alternativa, la amina **32** se hace reaccionar con un reactivo de halotiadiazol adecuado de fórmula general **11** (X es Cl o Br) o con el reactivo de tiadiazolona **12**, dando lugar a compuestos de fórmula **31**, en la



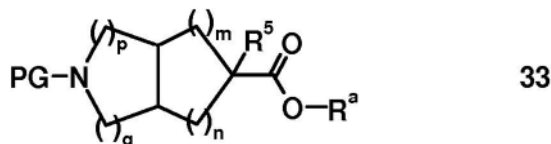
que Y es

En caso de que el compuesto **31** se produzca a partir de la amina **32** y el halotiadiazol **11**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

5

En caso de que el compuesto **31** se produzca a partir de la amina **32** y la tiadiazoletionona **12**, la reacción se realiza en un disolvente tal como etanol o N,N-dimetilformamida a temperaturas entre 20 °C y 100 °C como se describe en la literatura.

10 Las aminas de fórmula general **32** se sintetizan a partir de precursores **33** protegidos adecuadamente.

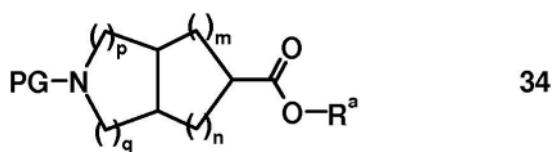


15 Los grupos protectores (PG) adecuados son terc-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermedios **33** se puede realizar usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

Por ejemplo, en el caso de que PG sea benciloxicarbonilo, la desprotección se puede realizar por hidrogenación a presiones entre 1 bar y 100 bar, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C en disolventes tales como metanol o etanol.

20

De forma alternativa, en el caso de que PG sea terc-butoxicarbonilo, la desprotección se puede realizar en presencia de un ácido adecuado, por ejemplo, ácido clorhídrico o ácido trifluoroacético, en un disolvente tal como agua, 2-propanol, diclorometano o 1,4-dioxano a temperaturas entre 0 °C y 30 °C.



25

Los sustituyentes R⁵ se pueden introducir comenzando a partir del precursor de éster **34**, utilizando reactivos y procedimientos adecuados conocidos en la técnica. Por ejemplo, **34** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general R⁵-X en la que R⁵ es alquilo o cicloalquilo y X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO₂CH₃, dando lugar a **33**, en el que R⁵ es alquilo o cicloalquilo. Esta reacción se realiza en presencia de una base adecuada, por ejemplo, hidruro de sodio, diisopropilamida de litio, bis(trimetilsilil)amida de litio o pirrolidida de litio, en un disolvente tal como tetrahidrofurano o tolueno, a temperaturas entre -78 °C y +50 °C.

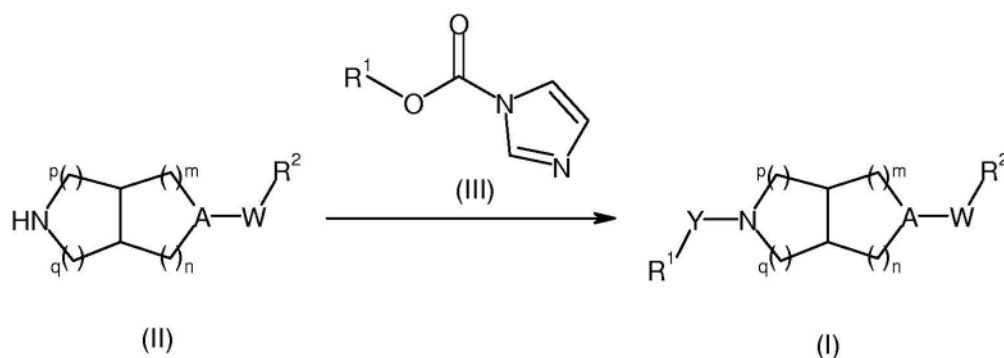
30

Los ésteres **34**, en los que R^a es metilo o etilo, se producen a partir de ácidos carboxílicos **25** usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica. Por ejemplo, **25** se alquila con yoduro de metilo o bromuro de etilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a entre -20 °C y +30 °C, dando lugar al éster metílico o etílico **34**, respectivamente.

35

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

40



en la que R^1 , R^2 , A, W, m, n, p y q son como se definen anteriormente, Y es -OC(O)-.

- 5 En particular, en presencia de un agente de acoplamiento tal como hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre $-78\text{ }^\circ\text{C}$ y reflujo, en particular entre $-10\text{ }^\circ\text{C}$ y temperatura ambiente.
- 10 Un objetivo de la presente invención es también un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

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

15 La presente invención divulga un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, afecciones del sistema respiratorio, afecciones vasculares y cardiovasculares, enfermedades fibróticas, cáncer, afecciones oculares, afecciones metabólicas, prurito colestásico y otras formas de prurito crónico y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.

Las afecciones renales incluyen, pero no se limitan a, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, incluida la insuficiencia renal terminal (IRT). Más pormenorizadamente, esto incluye disminución del aclaramiento de creatinina y disminución de la tasa de filtración glomerular, microalbuminuria, albuminuria y proteinuria, glomeruloesclerosis con expansión de la matriz mesangial reticulada con o sin hiper celularidad significativa (en particular, nefropatía diabética y amiloidosis), trombosis focal de capilares glomerulares (en particular, microangiopatías trombóticas), necrosis fibrinoide global, lesiones isquémicas, nefrosclerosis maligna (tal como retracción isquémica, flujo sanguíneo renal reducido y arteriopatía renal), hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (semilunas) como en entidades de nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, vasculitis/enfermedades sistémicas, así como rechazo agudo y crónico de trasplante renal.

Las afecciones hepáticas incluyen, pero no se limitan a, cirrosis hepática, congestión hepática, hepatopatía colestásica que incluye prurito, esteatohepatitis no alcohólica y rechazo agudo y crónico de trasplante hepático.

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

Otras afecciones del sistema respiratorio incluyen, pero no se limitan a, otras enfermedades pulmonares parenquimatosas difusas de diferentes etiologías, que incluyen fibrosis yatrógena inducida por fármacos, fibrosis ocupacional y/o ambiental, enfermedades sistémicas y vasculitis, enfermedades granulomatosas (sarcoidosis, neumonía por hipersensibilidad), conjuntivopatía vascular, proteinosis alveolar, granulomatosis de células de Langerhans, linfangiomiomatosis, enfermedades hereditarias (síndrome de Hermansky-Pudlak, esclerosis tuberosa, neurofibromatosis, trastornos de almacenamiento metabólico, enfermedad pulmonar intersticial familiar), fibrosis inducida por radiación, silicosis, fibrosis pulmonar inducida por amianto o síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).

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

Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así

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

En otro modo de realización particular, la afección renal es nefropatía crónica por aloinjerto.

En un modo de realización particular, la afección hepática es un rechazo agudo y crónico de trasplante hepático.

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

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

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

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

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

Procedimientos de ensayo

PRODUCCIÓN DE ATX HUMANA DE LONGITUD COMPLETA, CON Y SIN SU MARCA

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

30 **Fermentación de ATX:** la proteína recombinante se produjo mediante transfección transitoria a gran escala en biorreactores de tanque agitado controlado de 20 l (Sartorius). Durante el crecimiento celular y la transfección, la temperatura, la velocidad del agitador, el pH y la concentración de oxígeno disuelto se mantuvieron a 37 °C, 120 rpm, 7,1 y 30 % de OD, respectivamente. Se cultivaron células FreeStyle 293-F (Invitrogen) en suspensión en medio FreeStyle 293 (Invitrogen) y se transfectaron a aprox. 1-1,5 x 10E6 células/ml con los ADN plasmídicos anteriores usando X-tremeGENE Ro-1539 (producto comercial, Roche Diagnostics) como agente complejante. Las células se alimentaron con una solución de nutrientes concentrada [J Immunol Methods 194 (1996), 19, 1-199 (página 193)] y se indujeron con butirato de sodio (2 mM) 72 h después de la transfección y se recogieron 35 96 h después de la transfección. La expresión se analizó mediante inmunoelectrotransferencia, ensayo enzimático y/o cromatografía IMAC analítica. Después de enfriar la suspensión celular a 4 °C en un intercambiador de calor de flujo continuo, se realizó la separación celular y la filtración estéril del sobrenadante mediante filtración a través de unidades filtradoras Zeta Plus 60M02 E16 (Cuno) y Sartopore 2 XLG (Sartorius). El sobrenadante se almacenó a 4 °C antes de la purificación.

40 **Purificación de ATX:** se acondicionaron 20 litros de sobrenadante de cultivo para ultrafiltración añadiendo Brij 35 a una concentración final de 0,02 % y ajustando el pH a 7,0 usando HCl 1 M. A continuación, el sobrenadante se microfiltró primero a través de un filtro Ultran-Pilot Open Channel PES de 0,2 µm (Whatman) y luego se concentró hasta 1 litro a través de un filtro Ultran-Pilot Screen Channel PES con MWCO de 30 kDa (Whatman). 45 Antes de la cromatografía IMAC, se añadió NiSO₄ a una concentración final de 1 mM. El sobrenadante aclarado se aplicó a continuación a una columna HisTrap (GE Healthcare) previamente equilibrada en Na₂HPO₄ 50 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 %, NaN₃ al 0,02 %. La columna se lavó por etapas con el mismo tampón que contenía imidazol 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. La proteína se eluyó posteriormente usando un gradiente lineal de imidazol hasta 0,5 M en 15 volúmenes de columna. Las fracciones 50 que contenían ATX se agruparon y se concentraron usando una célula Amicon equipada con una membrana de filtrado PES de 30 kDa. La proteína se purificó adicionalmente mediante cromatografía de exclusión por tamaño en Superdex S-200 de grado preparativo (XK 26/100) (GE Healthcare) en BICINE 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 %, NaN₃ al 0,02 %. El rendimiento final de proteína después de la purificación fue de 5-10 mg de ATX por litro de sobrenadante de cultivo. La proteína se almacenó a -80 °C.

55 ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA ENZIMA ATX HUMANA

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

65 Las soluciones de trabajo del ensayo se realizaron como sigue:

ES 2 753 163 T3

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

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

10 Solución de sustrato MR121: solución madre de sustrato MR121 (sustrato MR121 800 µM en DMSO), diluida a una concentración final de 2-5x en tampón de ensayo.

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

Ejemplo	CI50 (µM)
1	0,008
1.01	0,035
1.02	0,077
1.03	0,025
1.04	0,127
1.05	0,09
1.18	0,01
1.19	0,012
1.20	0,083
1.21	0,005
1.22	0,009
2	0,01
2.01	0,005
2.02	0,006
3	0,036
3.01	1,093
4	0,008
4.01	0,041
4.02	0,011
4.03	0,011
4.04	0,046
4.05	0,011
4.06	0,012
4.07	0,016
4.08	0,047
4.09	0,049
4.10	0,004
4.11	0,007
4.12	1,476
4.13	2,907
4.14	4,194
10B	0,118
11A	0,022
11B	0,009
12A	0,011
12B	0,005
13	0,057
14	0,926
15	0,026
15.01	1,615
15.02	0,096

Ejemplo	CI50 (µM)
1.06	0,255
1.07	1,034
1.08	0,503
1.09	0,009
1.10	0,078
1.11	0,004
4.15	17,63
4.16	0,398
4.17	0,799
4.18	5,617
4.19	1,583
4.20	0,722
4.21	3,48
4.22	1,381
4.23	0,017
4.24	0,056
4.25	0,122
4.26	0,051
4.27	0,004
4.28	0,123
4.29	0,643
4.30	0,05
4.31	1,817
4.32	3,854
4.33	0,036
4.34	0,019
4.35	0,98
4.36	0,009
5	0,248
6	10,42
6.01	0,077
15.18	0,02
15.19	0,009
15.20	0,049
15.21	0,005
15.22	0,053
15.23	0,032
15.24	0,01
15.25	0,044
15.26	0,008
15.27	0,002

Ejemplo	CI50 (µM)
1.12	9,26
1.13	0,226
1.14	0,81
1.15	0,001
1.16	0,382
1.17	0,651
6.02	2,809
6.03	0,531
6.04	0,282
6.05	0,179
6.06	0,008
7	0,022
8	0,108
8.01	0,002
8.02	0,186
8.03	0,911
8.04	0,192
8.05	0,149
8.06	0,192
8.07	1,845
9	0,709
9.01	0,038
9.02	1,6
9.03	0,042
9.04	0,713
9.05	0,406
9.06	0,247
9.07	0,074
9.08	3,402
9.09	0,162
10A	0,036
15.43	0,13
15.44	0,006
15.45	0,039
15.46	0,018
15.47	0,096
15.48	0,006
15.49	0,016
15.50	0,006
15.51	0,006
15.52	0,003

ES 2 753 163 T3

Ejemplo	CI50 (µM)
15.03	0,362
15.04	2,019
15.05	0,015
15.06	0,012
15.07	0,021
15.08	0,977
15.09	0,042
15.10	0,034
15.11	0,013
15.12	0,006
15.13	0,114
15.14	0,062
15.15	0,156
15.16	5,786
15.17	3,953
15.68	0,171
15.69	0,008
15.70	0,007
15.71	1,365
15.72	0,015
15.73	0,116
15.74	0,012
15.75	0,005
15.76	0,013
15.77	0,008
15.78	0,009
15.79	0,135
15.80	0,06
15.81	0,019
15.82	1,995
15.83	6,859
15.84	0,012
16	0,015
17	0,004
17.01	0,085
17.02	0,101
17.03	0,016
17.04	0,008
17.05	0,006
17.06	0,01
4.37	0,132
4.38	0,024
4.39	0,006
4.40	0,016
4.41	0,009
4.42	0,024
4.43	0,004
4.44	0,006
4.45	0,007
4.46	0,005
4.47	0,004
4.48	0,003
4.49	0,003
4.50	0,006
4.51	0,002
4.52	0,01
4.53	0,005
4.54	0,014
4.55	0,005
4.56	0,009
4.57	0,011
4.58	0,0052

Ejemplo	CI50 (µM)
15.28	4,42
15.29	0,034
15.30	0,014
15.31	0,038
15.32	0,019
15.33	0,328
15.34	0,003
15.35	0,031
15.36	0,003
15.37	0,093
15.38	0,05
15.39	0,005
15.40	0,005
15.41	0,017
15.42	0,006
17.07	0,043
17.08	0,016
17.09	0,058
17.10	0,021
17.11	0,028
17.12	0,032
17.13	0,031
17.14	0,464
18	6,735
1.23	0,058
1.24	0,013
1.25	0,114
1.26	0,009
1.27	0,008
1.28	0,006
1.29	0,008
1.30	0,02
1.31	0,021
1.32	0,04
1.33	0,021
1.34	0,013
1.35	0,01
1.36	7,455
1.37	0,025
1.38	0,01
4.62	0,012
4.63	0,037
4.64	0,019
4.65	0,014
4.66	0,04
4.67	0,008
6.07	0,207
9.10	0,007
15.85	0,029
15.86	0,019
15.87	0,103
15.88	0,027
15.89	0,007
15.90	0,007
15.91	0,012
15.92	0,249
15.93	0,921
15.94	1,018
15.95	1,896
15.96	0,074
15.97	0,009
15.98	0,013

Ejemplo	CI50 (µM)
15.53	0,007
15.54	0,28
15.55	0,478
15.56	0,655
15.57	0,494
15.58	0,005
15.59	0,011
15.60	1,037
15.61	0,054
15.62	0,068
15.63	0,012
15.64	0,005
15.65	0,003
15.66	0,013
15.67	0,014
1.39	0,007
1.40	0,007
1.41	0,002
1.42	0,007
1.43	0,014
1.44	0,003
1.45	0,007
1.46	0,002
1.47	0,002
1.48	0,0075
1.49	0,218
1.50	0,017
1.51	0,041
1.52	0,016
1.53	0,052
1.54	0,022
1.55	0,014
1.56	0,2
1.57	0,025
1.58	0,057
1.59	0,006
1.60	0,012
1.61	0,021
2.03	0,005
2.04	0,008
17.17	0,004
17.18	0,014
17.19	0,012
17.20	0,002
19	0,007
19.01	0,012
19.02	0,007
19.03	0,008
19.04	1,708
19.05	0,005
19.06	0,25
19.07	0,024
19.08	0,036
19.09	0,01
19.10	0,006
19.11	0,008
19.12	0,01
19.13	0,01
19.14	0,273
19.15	0,02
19.16	0,031
19.17	0,01

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
4.59	0,009
4.60	0,005
4.61	0,239
19.21	0,003
19.22	0,002
19.23	0,025
19.24	0,007
19.25	0,015
19.26	0,005
19.27	0,006
19.28	0,002
19.29	0,001

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
15.99	0,012
17.15	0,047
17.16	0,309
19.30	0,005
19.31	0,002
19.32	0,002
19.33	0,006
19.34	0,003
19.35	0,002
19.36	0,005
19.37	0,015
19.38	0,005

Ejemplo	Cl ₅₀ (μM)
19.18	0,011
19.19	0,005
19.20	0,459
19.39	0,007
19.40	0,1
19.41	0,685
19.42	0,01
19.43	0,014
20	0,029
20.01	0,305

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

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

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

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

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

30 Los adyuvantes adecuados para soluciones inyectables son, por ejemplo, agua, alcoholes, polioles, glicerol, aceites vegetales, etc.

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

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

40 La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los requisitos de cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria aproximada de 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de 0,5 mg a 4 mg aproximadamente por kg de peso corporal (por ejemplo, de 300 mg aproximadamente por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. Sin embargo, quedará claro que se puede sobrepasar el límite superior proporcionado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

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

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

cristalización.

Ejemplos

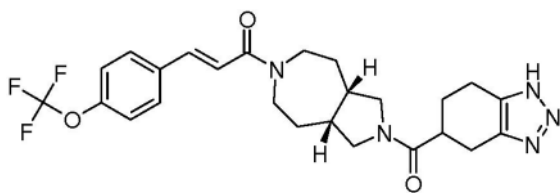
5 Todos los ejemplos e intermedios se prepararon en atmósfera de nitrógeno si no se especifica otra cosa.

Abreviaturas:

10 ac. = acuoso; CAS-RN = número de registro del Chemical Abstracts Service; e.r. = proporción enantiomérica; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; MS = espectro de masas; sat. = saturado

Ejemplo 1

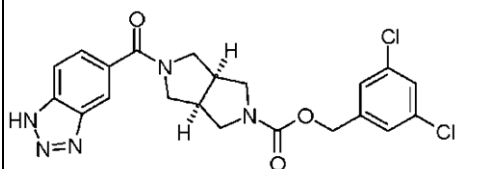
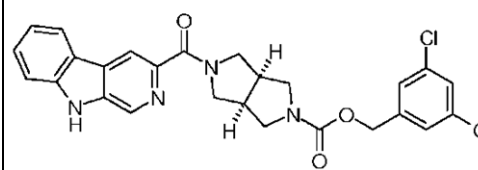
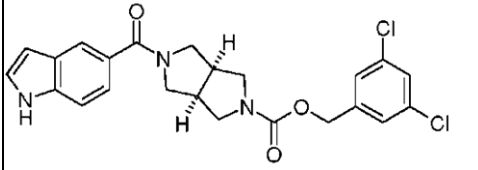
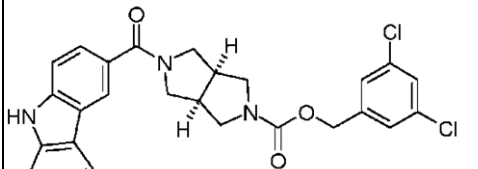
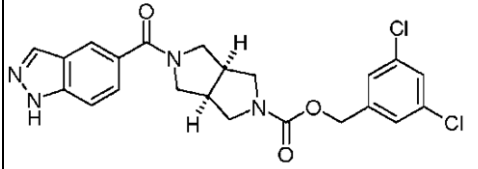
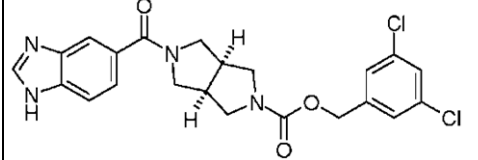
15 **(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-Tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona**

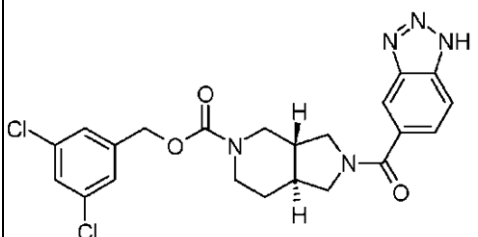
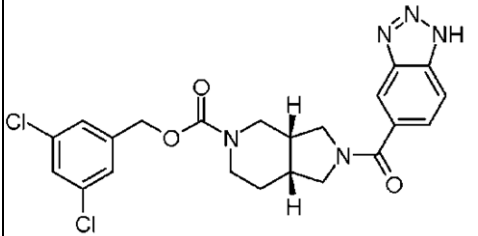
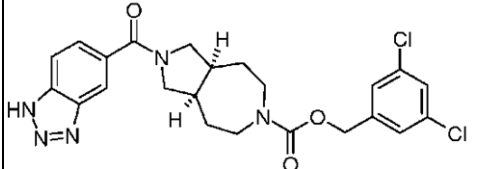
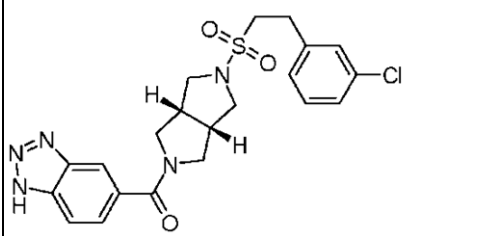
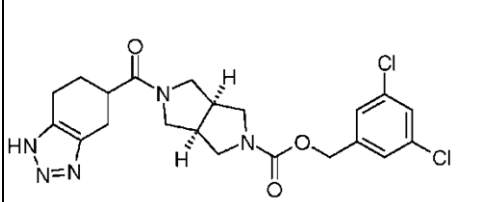


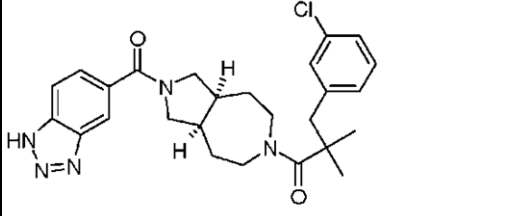
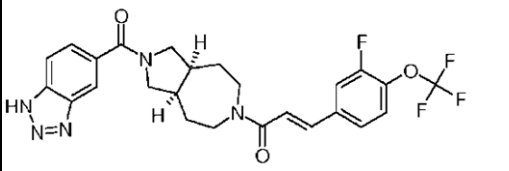
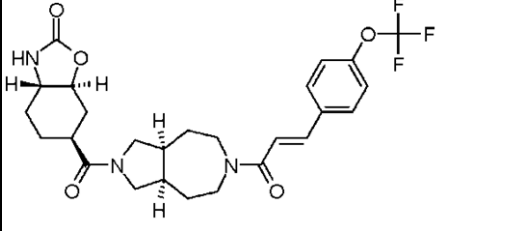
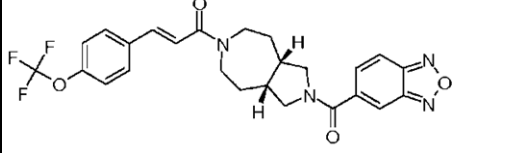
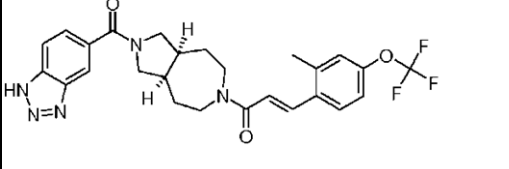
20 A una solución de clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5; 40 mg, 102 μ mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se añadieron N-metilmorfolina (51,8 mg, 512 μ mol), ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4; 17,1 mg, 102 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (42,8 mg, 113 μ mol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (41 mg, 80 %). Goma incolora, MS: 504,7 (M+H)⁺.

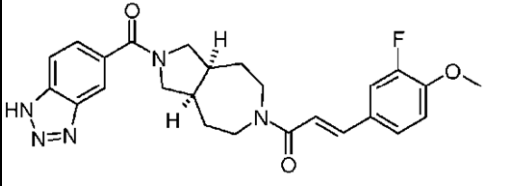
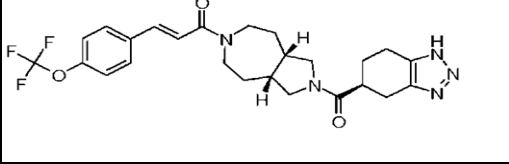
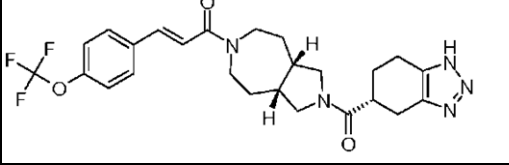
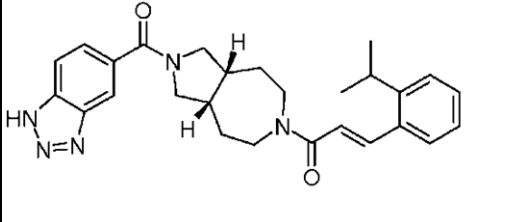
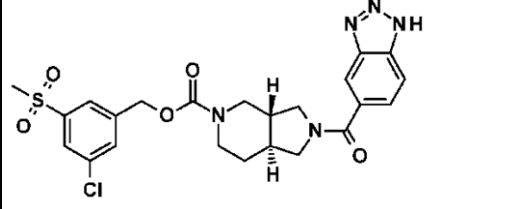
30 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona y el ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico por los reactivos de amina y ácido carboxílico apropiados, respectivamente.

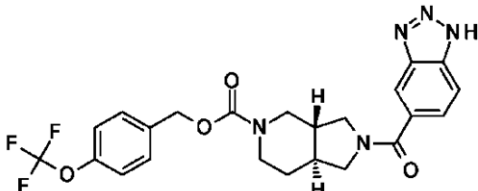
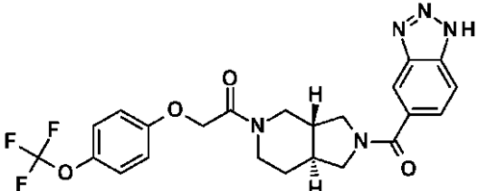
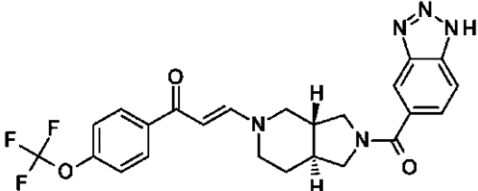
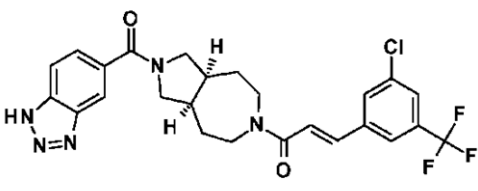
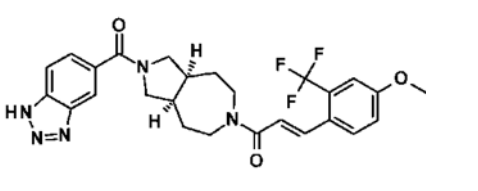
N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
1.01	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona (intermedio 3)	ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	458,3 (M+H) ⁺
1.02	6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona (intermedio 3)	ácido 2-oxo-2,3-dihidro-benzo[d]-oxazol-6-carboxílico	474,1 (M+H) ⁺

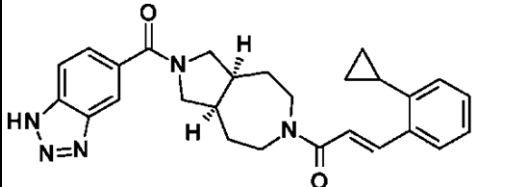
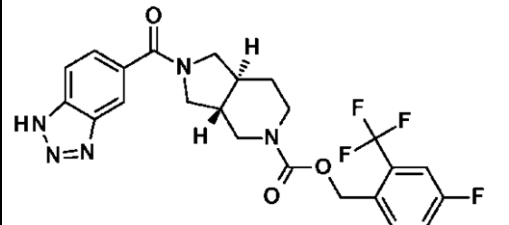
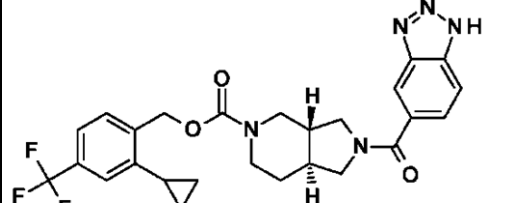
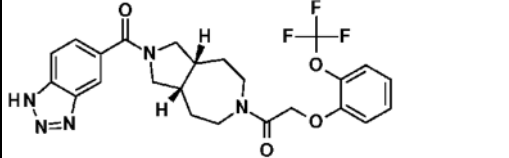
1.03	(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,3 (M+H) ⁺
1.04	(3aR,6aS)-5-(9H-pirido[3,4-b]indol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 9H-pirido[3,4-b]indol-3-carboxílico (CAS-RN 74214-63-4)	509,2 (M+H) ⁺
1.05	(3aR,6aS)-5-(1H-indol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 1H-indol-5-carboxílico	458,3 (M+H) ⁺
1.06	(3aR,6aS)-5-(9H-carbazol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 9H-carbazol-3-carboxílico (CAS-RN 51035-17-7)	508,3 (M+H) ⁺
1.07	(3aR,6aS)-5-(1H-indazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 1H-indazol-5-carboxílico	459,2 (M+H) ⁺
1.08	(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxílico	459,3 (M+H) ⁺

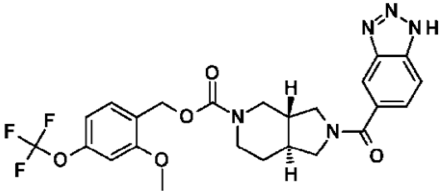
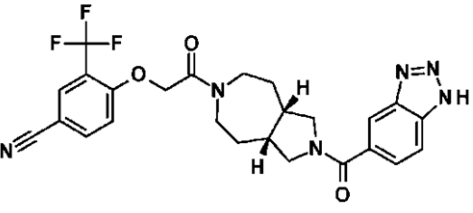
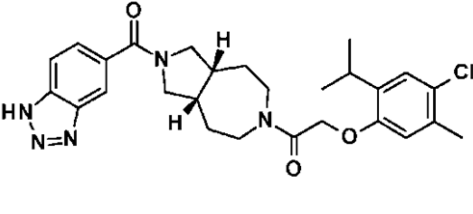
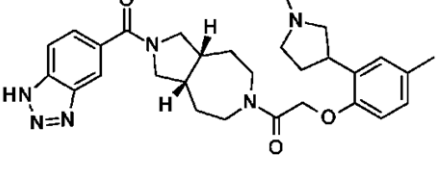
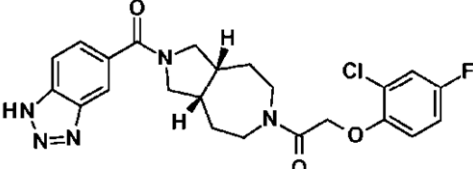
1.09	<p>trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1.1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	474,4 (M+H) ⁺
1.10	<p>cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de cis-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1.2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	474,4 (M+H) ⁺
1.11	<p>(3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1.3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	488,4 (M+H) ⁺
1.12	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aR)-5-[2-(3-clorofenil)-etanosulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il}metanona</p> 	(3aR,6aS)-2-(3-clorofenil-sulfonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol (intermedio 21)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	460,5 (M+H) ⁺
1.13	<p>(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)	464,5 (M+H) ⁺

1.14	<p>1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona</p> 	<p>3-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona (intermedio 26.02)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>480,6 (M+H)⁺</p>
1.15	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>(E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.03)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-imidazol-5-carboxílico</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>
1.16	<p>(3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aR,8aS)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrobencooxazol-2-ona</p> 	<p>clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>ácido (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahidrobencodioxazol-6-carboxílico (intermedio 29)</p>	<p>522,7 (M+H)⁺</p>
1.17	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il)-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>ácido benzo[c]-[1,2,5]oxadiazol-5-carboxílico</p>	<p>501,5 (M+H)⁺</p>
1.18	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>(E)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.05)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>514,7 (M+H)⁺</p>

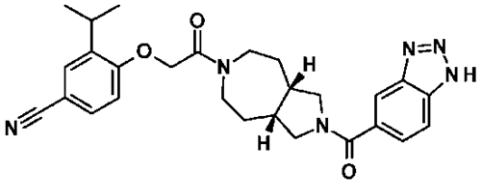
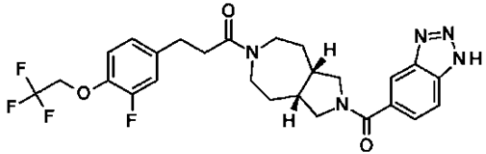
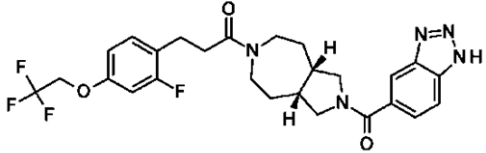
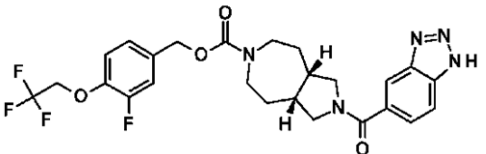
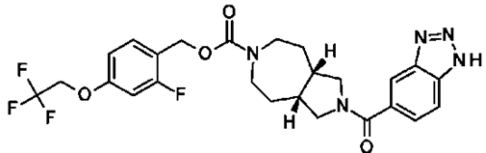
1.19	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>(E)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.06)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>464,4 (M+H)⁺</p>
1.20	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>ácido (-)-(S)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>504,6 (M+H)⁺</p>
1.21	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>504,6 (M+H)⁺</p>
1.22	<p>(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropil-fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>(E)-3-(2-isopropilfenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.07)</p>	<p>ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>458,3 (M+H)⁺</p>
1.23	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato del éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico (intermedio 1.5)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>

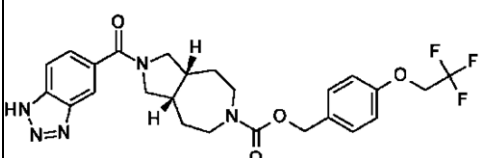
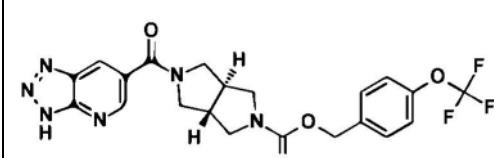
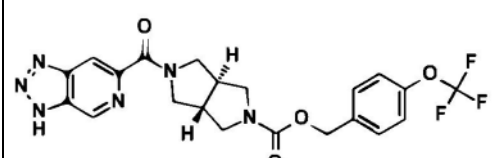
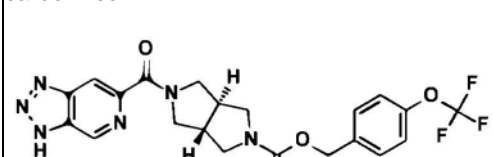
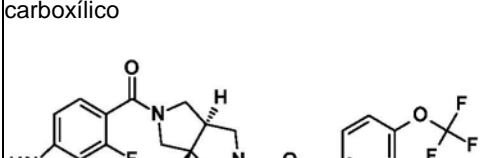
1.24	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-carboxílico</p> 	clorhidrato del éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-carboxílico (intermedio 1.4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	490,6 (M+H) ⁺
1.25	<p>1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona</p> 	clorhidrato de 1-(trans-octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona (intermedio 5.4)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	490,6 (M+H) ⁺
1.26	<p>(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	clorhidrato de (E)-1-(trans-octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5.3)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	486,7 (M+H) ⁺
1.27	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	(E)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.10)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	518,6 (M+H) ⁺
1.28	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	(E)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.09)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	514,7 (M+H) ⁺

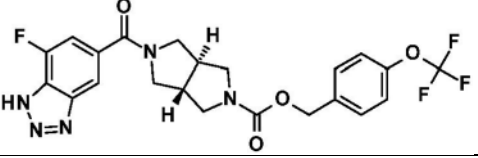
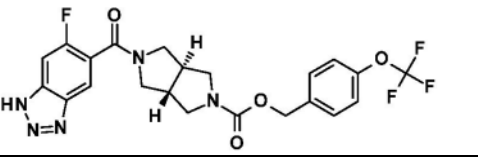
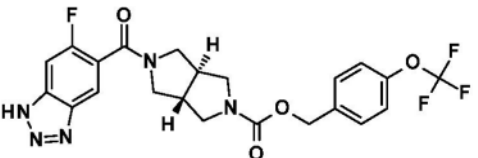
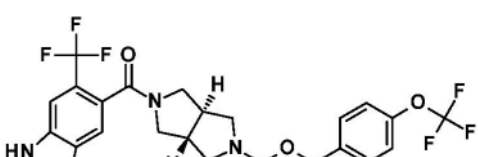
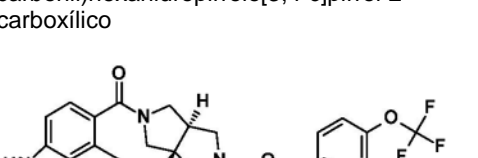
1.29	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>(E)-3-(2-ciclopropilfenil)-1-(trans-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.08)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>456,7 (M+H)⁺</p>
1.30	<p>éster 4-fluoro-2-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico</p> 	<p>trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo (intermedio 32.3)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>492,6 (M+H)⁺</p>
1.31	<p>éster 2-ciclopropil-4-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico</p> 	<p>trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)bencilo (intermedio 32.2)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>514,6 (M+H)⁺</p>
1.32	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)etanona</p> 	<p>1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona (intermedio 36.07)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>504,2 (M+H)⁺</p>

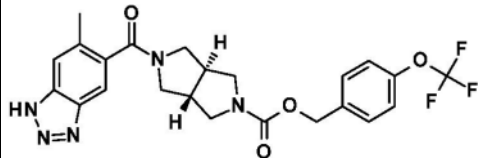
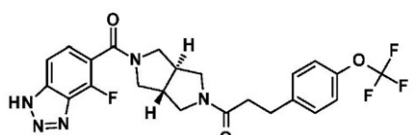
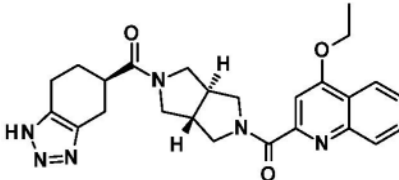
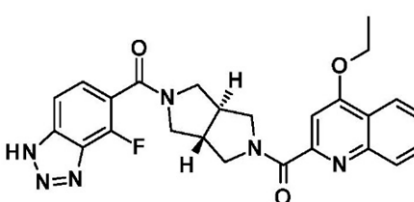
1.33	<p>éster 2-metoxi-4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-c]piridin-5-carboxílico</p> 	<p>trans-hexahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)bencilo (intermedio 32.1)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>520,6 (M+H)⁺</p>
1.34	<p>4-{2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxo-etoxi}-3-trifluorometil-benzonitrilo</p> 	<p>4-(2-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-oxoetoxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo (intermedio 36.05)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>511,1 (M-H)⁻</p>
1.35	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona</p> 	<p>2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.06)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>510,2 (M+H)⁺</p>
1.36	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-2-[4-metil-2-(1-metil-pirrolidin-3-il)fenoxi]etanona</p> 	<p>2-(4-metil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.04)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>517,3 (M+H)⁺</p>
1.37	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)etanona</p> 	<p>2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.03)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>470,1 (M-H)⁻</p>

1.38	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.10)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	522,6 (M+H) ⁺
1.39	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etanona	2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.01)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	530,7 (M+H) ⁺
1.40	éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-carboxílico	2-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	520,6 (M-H) ⁻
1.41	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etanona	2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	522,5 (M+H) ⁺
1.42	1-((3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il)-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona	2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.08)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	506,6 (M+H) ⁺

1.43	<p>4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxoetoxi]-3-propan-2-il-benzonitrilo</p> 	<p>3-isopropil-4-(2-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo (intermedio 36.09)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>487,6 (M+H)⁺</p>
1.44	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-3-[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona</p> 	<p>3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona (intermedio 35.2)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>532,2 (M+H)⁺</p>
1.45	<p>1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-il]-3-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona</p> 	<p>3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona (intermedio 26.12)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>534,2 (M+H)⁺</p>
1.46	<p>éster 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-carboxílico</p> 	<p>(3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benilo (intermedio 32.4)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>536,2 (M+H)⁺</p>
1.47	<p>éster 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirroló[3,4-d]azepin-6-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirroló[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benilo (intermedio 1.7)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>536,6 (M+H)⁺</p>

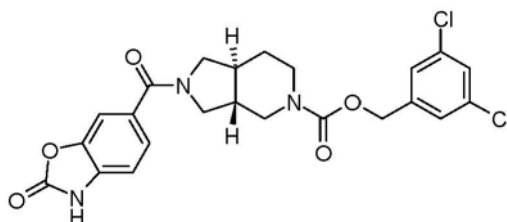
1.48	<p>éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo (intermedio 1.6)</p>	<p>ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico</p>	<p>518,6 (M+H)⁺</p>
1.49	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 3H-1,2,3-triazolo[4,5-b]piridin-6-carboxílico (CAS-RN 1260385-82-7)</p>	<p>475,5 (M-H)⁻</p>
1.50	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona</p> 	<p>diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermedio 5.5)</p>	<p>ácido 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (CAS-RN 1216149-55-1)</p>	<p>475,4 (M+H)⁺</p>
1.51	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (intermedio 45)</p>	<p>477,4 (M+H)⁺</p>
1.52	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.2)</p>	<p>494,4 (M+H)⁺</p>

1.53	<p>éster 7-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 7-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.1)</p>	<p>494,6 (M+H)⁺</p>
1.54	<p>éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 6-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43)</p>	<p>494,5 (M+H)⁺</p>
1.55	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 4-cloro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.5)</p>	<p>510,4 (M+H)⁺</p>
1.56	<p>éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-trifluorometil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.4)</p>	<p>542,4 (M-H)⁻</p>
1.57	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 4-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.3)</p>	<p>488,2 (M-H)⁻</p>

1.58	<p>éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluoro-metoxi)benzilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 6-metil-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.6)</p>	<p>488,2 (M-H)⁻</p>
1.59	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona</p> 	<p>diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermedio 5.5)</p>	<p>ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.2)</p>	<p>492,2 (M+H)⁺</p>
1.60	<p>(4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 5.6)</p>	<p>ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 30A)</p>	<p>461,3 (M+H)⁺</p>
1.61	<p>(4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 5.6)</p>	<p>ácido 4-fluoro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 43.2)</p>	<p>475,3 (M+H)⁺</p>

Ejemplo 2

5 **trans-2-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



10 A una solución de clorhidrato de trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1.1; 50 mg, 137 μ mol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (69,1 mg, 684 μ mol), ácido 4-amino-3-hidroxi-benzoico (20,9 mg, 137 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (62,4 mg, 164 μ mol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 18 h, se

añadió 1,1'-carbonildiimidazol (50,3 mg, 301 μmol). Después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. 1 M de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (35 mg, 52 %). Goma amarilla clara, MS: 490,5 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencio por el material de partida apropiado.

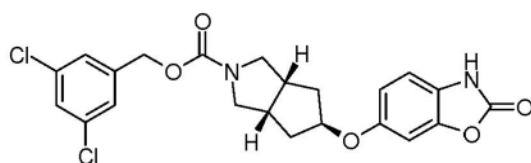
Ej.	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
2.01	(3aR,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	476,2 (M+H) ⁺
2.02	6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-3H-benzoxazol-2-ona	clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)	514,6 (M-H) ⁻
2.03	6-((3aR,6aR)-2-[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona	diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermedio 5.5)	490,4 (M+H) ⁺
2.04	éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzoxazol-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermedio 1.8)	492,6 (M+H) ⁺

10

Ejemplo 3

(3aR,5s,6aS)-5-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

15



Una mezcla de ácido 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)-2-

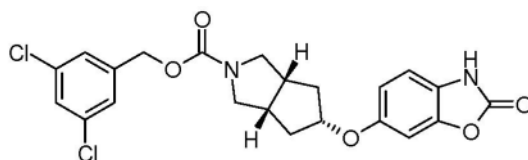
hidroxibenzoico (intermedio 12.1; 63 mg, 135 μmol), trietilamina (13,7 mg, 135 μmol) y difenilfosforilazida (37,2 mg, 135 μmol) en tolueno (2 ml) se calentó a 110 °C durante 20 h. Después de la evaporación del disolvente, el residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (19 mg, 30 %). Sólido blanco, MS: 463,2 (M+H)⁺.

5

Ejemplo 3.01

(3aR,5r,6aS)-5-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

10



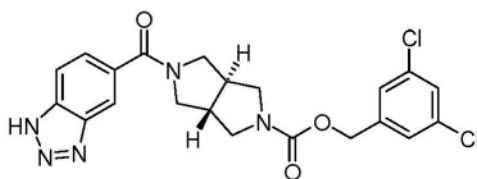
El compuesto del título se produjo de forma análoga al ejemplo 3 a partir del ácido 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)-2-hidroxibenzoico (intermedio 12). Sólido blanco, MS: 463,2 (M+H)⁺.

15

Ejemplo 4

(3aS,6aS)-5-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

20



A una solución de (3,5-diclorofenil)metanol (21,4 mg, 121 μmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (20,6 mg, 127 μmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 3 h, se añadieron trietilamina (61,3 mg, 606 μmol) y diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4; 40 mg, 121 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo. Después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de cloruro de amonio, la fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (38 mg, 68%). Espuma amarilla clara, MS: 460,4 (M+H)⁺.

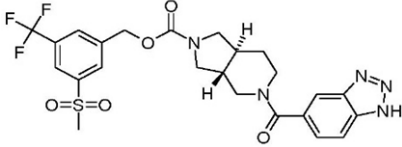
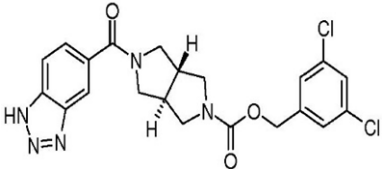
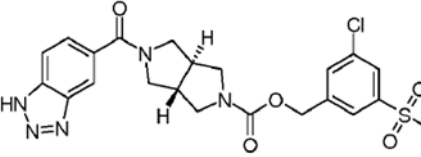
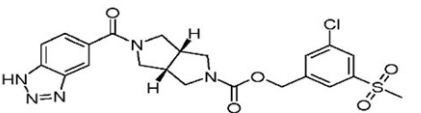
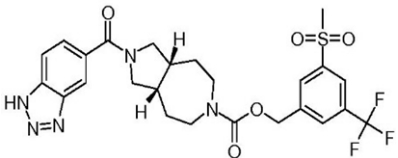
25

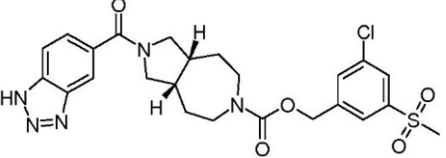
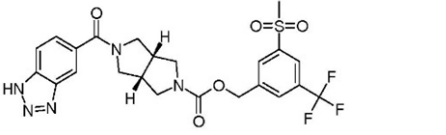
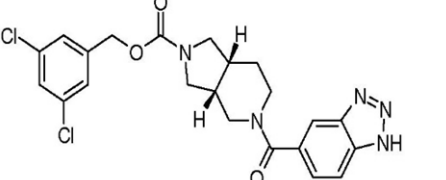
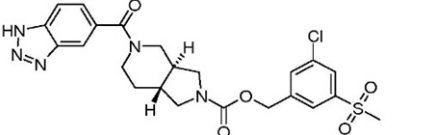
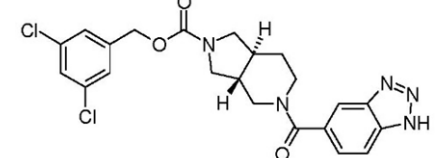
30

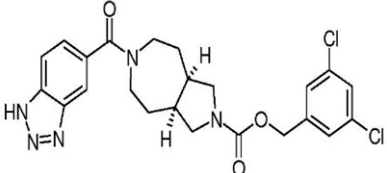
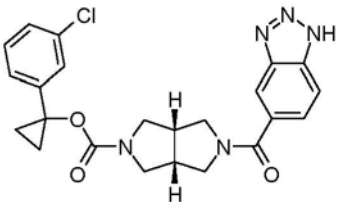
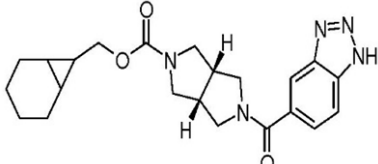
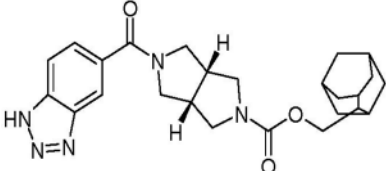
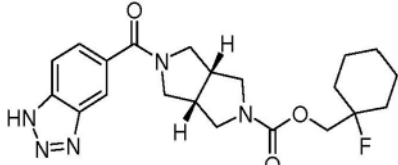
Los siguientes compuestos se produjeron de forma análoga al ejemplo 4, reemplazando el diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona y el (3,5-diclorofenil)metanol por los precursores de amina y alcohol apropiados, respectivamente.

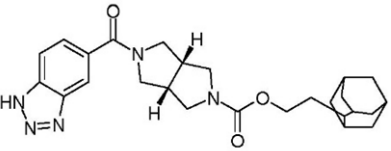
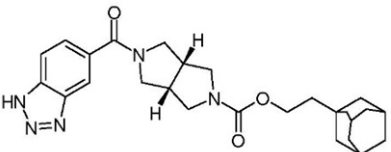
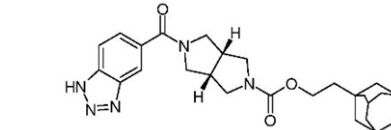
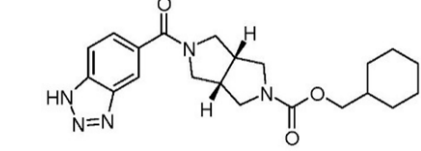
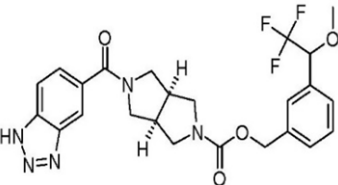
35

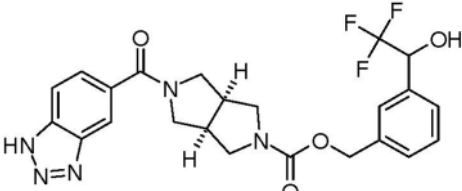
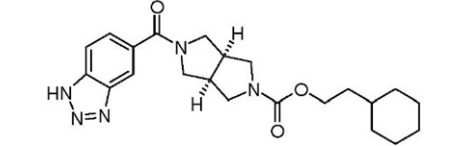
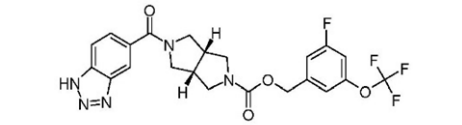
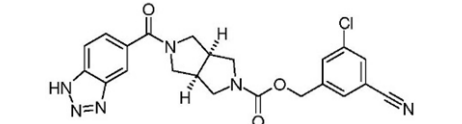
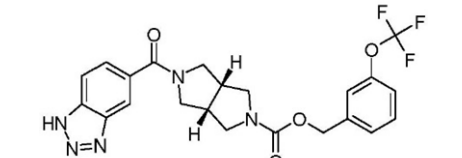
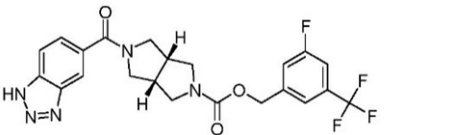
N.º	Nombre sistemático	Amina	Alcohol	MS, m/e

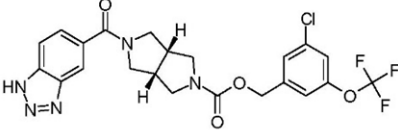
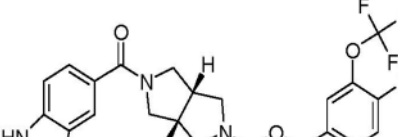
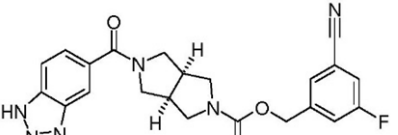
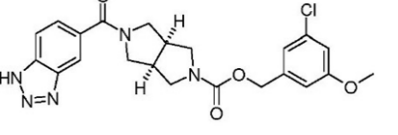
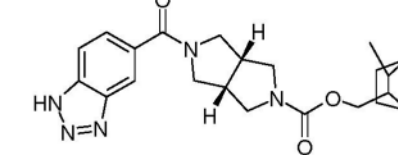
4.01	<p>éster 3-metanosulfonyl-5-trifluorometilbencílico del ácido trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)</p>	<p>(3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (CAS-RN 1003843-94-4)</p>	<p>552,5 (M+H)⁺</p>
4.02	<p>(3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)</p>	<p>(3,5-diclorofenil)metanol</p>	<p>460,5 (M+H)⁺</p>
4.03	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonylbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol (intermedio 17)</p>	<p>504,4 (M+H)⁺</p>
4.04	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonylbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>(3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol (intermedio 17)</p>	<p>504,4 (M+H)⁺</p>
4.05	<p>éster 3-metanosulfonyl-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico</p> 	<p>(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)</p>	<p>(3-(metilsulfonyl)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (CAS-RN 1003843-94-4)</p>	<p>566,2 (M+H)⁺</p>

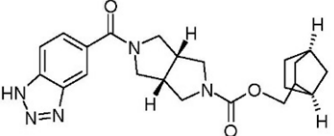
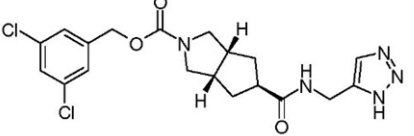
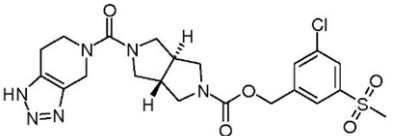
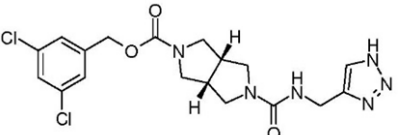
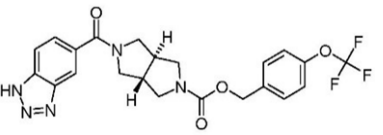
4.06	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico</p> 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17)	532,3 (M+H) ⁺
4.07	<p>éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-(metilsulfonil)-5-(trifluorometil)fenil)metanol (CAS-RN 1003843-94-4)	538,4 (M+H) ⁺
4.08	<p>cis-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(cis-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)metanona (intermedio 2)	(3,5-diclorofenil)metanol	474,5 (M+H) ⁺
4.09	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17)	518,4 (M+H) ⁺
4.10	<p>trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-tetrahydro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)metanona (intermedio 2.1)	(3,5-diclorofenil)metanol	474,4 (M+H) ⁺

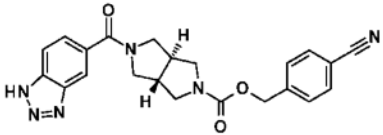
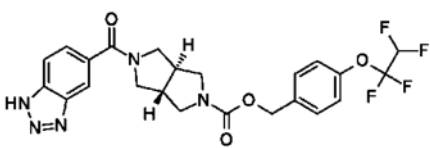
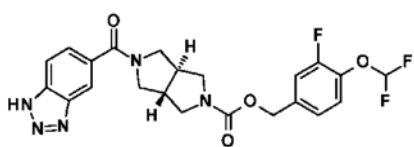
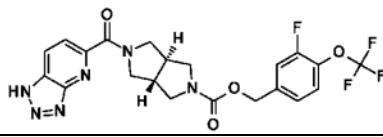
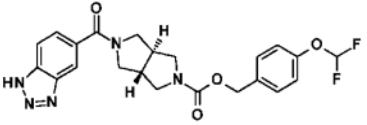
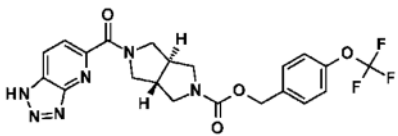
4.11	<p>(3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 2.3)</p>	<p>(3,5-diclorofenil)metanol</p>	<p>486,4 (M-H)⁻</p>
4.12	<p>éster 1-(3-clorofenil)ciclopropílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>1-(3-clorofenil)ciclopropanol (CAS-RN 43187-67-3)</p>	<p>452,5 (M+H)⁺</p>
4.13	<p>éster biciclo[4.1.0]hept-7-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>biciclo[4.1.0]-heptan-7-ilmetanol</p>	<p>410,5 (M+H)⁺</p>
4.14	<p>éster adamantan-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>2-adamantano-metanol (CAS-RN 22635-61-6)</p>	<p>450,5 (M+H)⁺</p>
4.15	<p>éster 1-fluoro-ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>(1-fluorociclohexil)metanol (CAS-RN 117169-30-9)</p>	<p>414,4 (M-H)⁻</p>

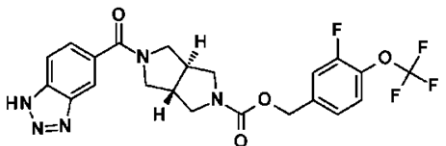
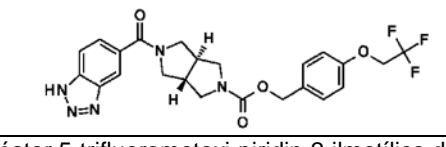
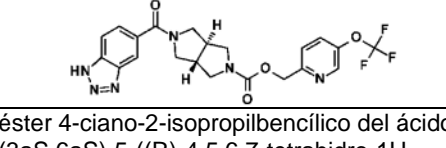
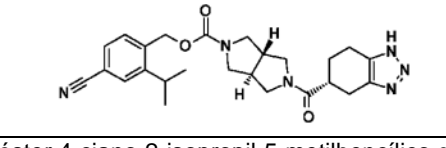
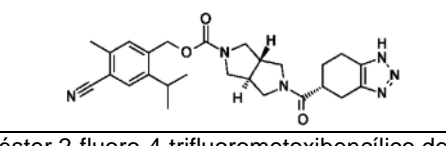
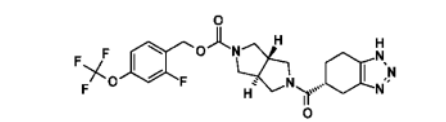
4.16	<p>éster 2-adamantan-2-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>2-(2-adamantil)etanol (CAS-RN 39555-28-7)</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>
4.17	<p>éster 2-adamantan-1-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>1-adamantano-etanol</p>	<p>464,5 (M+H)⁺</p>
4.18	<p>éster adamantan-1-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>1-adamantano-metanol</p>	<p>450,5 (M+H)⁺</p>
4.19	<p>éster ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>ciclohexilmetanol</p>	<p>398,5 (M+H)⁺</p>
4.20	<p>éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>(3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)metanol (intermedio 19)</p>	<p>504,5 (M+H)⁺</p>

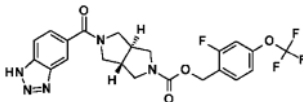
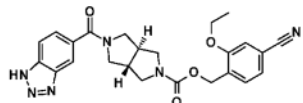
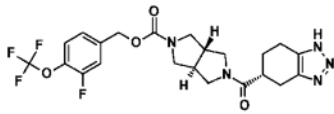
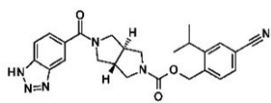
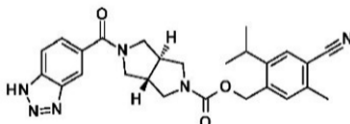
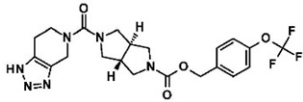
4.21	<p>éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxi-etil)benzílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	2,2,2-trifluoro-1-(3-(hidroximetil)fenil)etanol (intermedio 18)	490,5 (M+H) ⁺
4.22	<p>(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 2-ciclohexiletilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	2-ciclohexil-etanol	412,5 (M+H) ⁺
4.23	<p>éster 3-fluoro-5-trifluorometoxibenzílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-fluoro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol	494,4 (M+H) ⁺
4.24	<p>(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	3-cloro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (CAS-RN 1021871-35-1)	451,4 (M+H) ⁺
4.25	<p>éster 3-trifluorometoxibenzílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-(trifluorometoxi)fenil)metanol	476,4 (M+H) ⁺
4.26	<p>éster 3-fluoro-5-trifluorometilbenzílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)metanol	478,5 (M+H) ⁺

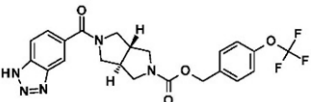
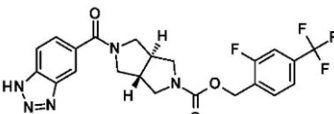
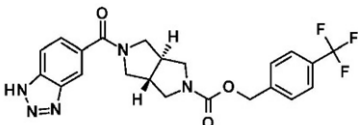
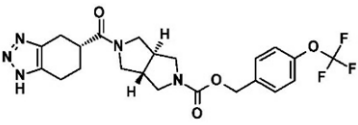
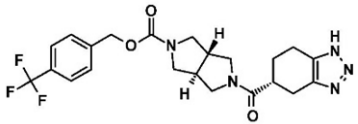
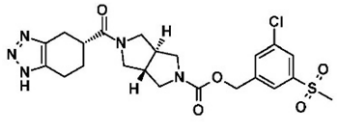
4.27	<p>éster 3-cloro-5-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)metanol	510,4 (M+H) ⁺
4.28	<p>éster 4-fluoro-3-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)	(4-fluoro-3-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 86256-18-0)	494,5 (M+H) ⁺
4.29	<p>(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-ciano-5-fluorobencilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)	3-fluoro-5-(hidroximetil)benzonitrilo (CAS-RN 1021871-34-0)	435,4 (M+H) ⁺
4.30	<p>(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-metoxibencilo</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)	(3-cloro-5-metoxifenil)metanol (CAS-RN 82477-68-7)	456,5 (M+H) ⁺
4.31	<p>éster (1S,4R)-3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.2)	2-norbornanometanol (CAS-RN 6968-75-8)	423,2 (M+H) ⁺

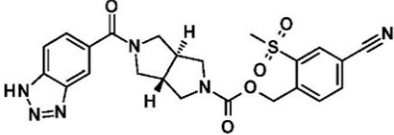
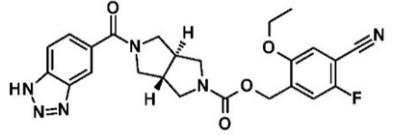
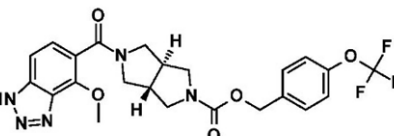
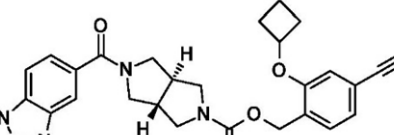
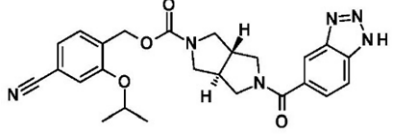
4.32	<p>éster (1R,4S)-1-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)</p>	<p>(1R,4S)-biciclo[2.2.1]heptan-2-ilmetanol</p>	<p>410,2 (M+H)⁺</p>
4.33	<p>éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aR,5s,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>(3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (intermedio 4)</p>	<p>(3,5-diclorofenil)metanol</p>	<p>438,4 (M+H)⁺</p>
4.34	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 25)</p>	<p>(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17)</p>	<p>509,5 (M+H)⁺</p>
4.35	<p>éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (intermedio 20)</p>	<p>(3,5-diclorofenil)metanol</p>	<p>440,3 (M+H)⁺</p>
4.36	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol</p>	<p>476,5 (M+H)⁺</p>

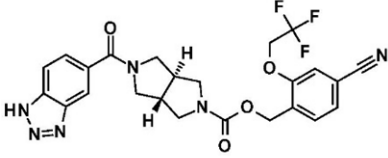
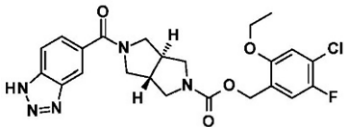
4.37	<p>éster 4-cianobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>4-(hidroximetil)benzonitrilo</p>	<p>415,5 (M+H)⁻</p>
4.38	<p>éster 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)benílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)fenil)metanol (CAS-RN 773868-39-6)</p>	<p>508,4 (M+H)⁺</p>
4.39	<p>éster 4-difluorometoxi-3-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(4-(difluorometoxi)-3-fluorofenil)metanol (CAS-RN 1242252-59-0)</p>	<p>476,4 (M+H)⁺</p>
4.40	<p>éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.6)</p>	<p>(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 886498-99-3)</p>	<p>495,3 (M+H)⁺</p>
4.41	<p>éster 4-difluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(4-(difluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 170924-50-2)</p>	<p>458,6 (M+H)⁺</p>
4.42	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.6)</p>	<p>(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol</p>	<p>477,6 (M+H)⁺</p>

4.43	<p>éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 886498-99-3)	494,4 (M+H) ⁺
4.44	<p>éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1020949-12-5)	490,4 (M+H) ⁺
4.45	<p>éster 5-trifluorometoxi-piridin-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(5-(trifluorometoxi)piridin-2-il)metanol (CAS-RN 31181-85-8)	477,4 (M+H) ⁺
4.46	<p>éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	4-(hidroximetil)-3-isopropil-benzonitrilo (intermedio 41)	463,5 (M+H) ⁺
4.47	<p>éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	4-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo (intermedio 41.1)	477,5 (M+H) ⁺
4.48	<p>éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	498,4 (M+H) ⁺

4.49	<p>éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1240257-07-1)	494,6 (M+H) ⁺
4.50	<p>éster 4-ciano-2-etoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	3-etoxi-4-(hidroximetil)benzonitrilo (intermedio 41.2)	459,6 (M+H) ⁺
4.51	<p>éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 886498-99-3)	496,4 (M+H) ⁺
4.52	<p>éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	4-(hidroximetil)-3-isopropil-benzonitrilo (intermedio 41)	459,5 (M+H) ⁺
4.53	<p>éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	4-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo (intermedio 41.1)	473,5 (M+H) ⁺
4.54	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 25)	(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	481,6 (M+H) ⁺

4.55	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)	(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	476,4 (M+H) ⁺
4.56	<p>éster 2-fluoro-4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)metanol	478,4 (M+H) ⁺
4.57	<p>éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	(4-(trifluorometil)fenil)metanol	460,5 (M+H) ⁺
4.58	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	480,5 (M+H) ⁺
4.59	<p>éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	(4-(trifluorometil)fenil)metanol	464,5 (M+H) ⁺
4.60	<p>éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17)	508,4 (M+H) ⁺

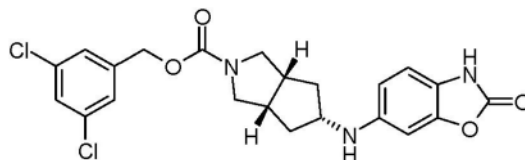
4.61	<p>éster 4-ciano-2-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonil)benzonitrilo (intermedio 48)</p>	<p>493,2 (M-H)⁻</p>
4.62	<p>éster 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>5-etoxi-2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo (intermedio 49)</p>	<p>477,3 (M-H)⁻</p>
4.63	<p>éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metoxi-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermedio 1.8)</p>	<p>ácido 4-metoxi-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 45.1)</p>	<p>504,3 (M-H)⁻</p>
4.64	<p>éster 4-ciano-2-ciclobutoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>3-ciclobutoxi-4-(hidroximetil)benzonitrilo (intermedio 46)</p>	<p>487,3 (M+H)⁺</p>
4.65	<p>éster 4-ciano-2-isopropoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>4-(hidroximetil)-3-isopropoxi-benzonitrilo (intermedio 46.1)</p>	<p>475,3 (M+H)⁺</p>

4.66	<p>éster 4-ciano-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>4-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo (intermedio 47.1)</p>	<p>515,3 (M+H)⁺</p>
4.67	<p>éster 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobenzílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>(4-cloro-2-etoxi-5-fluorofenil)metanol (intermedio 47)</p>	<p>488,2 (M+H)⁺</p>

Ejemplo 5

5

(3aR,5r,6aS)-5-(2-Oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-ilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



10

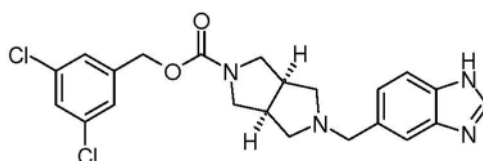
Se añadió triacetoxiborohidruro de sodio (121 mg, 556 μmol) a temperatura ambiente a una solución de (3aR,6aS)-5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 13; 128 mg, 371 μmol), 6-aminobenzotriazol-2(3H)-ona (CAS-RN 22876-17-1; 57,3 mg, 371 μmol) y ácido acético (134 mg, 2,22 mmol) en 1,2-dicloroetano (2,5 ml); a continuación, después de 16 h, se añadió otra porción de triacetoxiborohidruro de sodio (39,3 mg, 185 μmol). Después de otras 6 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 95:5:0,25), seguida de cromatografía HPLC (Reprosil Chiral-NR, heptano/etanol 3:2) produjo el compuesto del título (70 mg, 41 %). Sólido blanco, MS: 462,2 (M+H)⁺.

20

Ejemplo 6

(3aR,6aS)-5-((1H-Benzo[d]imidazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

25



5 A una suspensión blanca de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1; 35 mg, 99,5 μ mol) y 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído (15,0 mg, 99,5 μ mol) en tetrahidrofurano (2 ml) se añadieron triacetoxiborohidruro de sodio (31,6 mg, 149 μ mol) y ácido acético (9,0 mg, 150 μ mol); a continuación, después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (42 mg, 95%). Espuma blanca, MS: 445,3 (M+H)⁺.

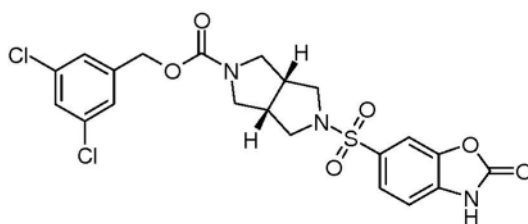
10 Los siguientes compuestos se produjeron de forma análoga al ejemplo 6, reemplazando el clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo y el 1H-benzo[d]imidazol-5-carbaldehído por los reactivos de amina y aldehído apropiados, respectivamente.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Aldehído	MS, m/e
6.01	1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona (intermedio 3)	1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbaldehído (CAS-RN 70938-42-0)	444,5 (M+H) ⁺
6.02	(3aR,6aS)-5-((1H-indazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	1H-indazol-5-carbaldehído	445,2 (M+H) ⁺
6.03	(3aR,6aS)-5-((2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1)	2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0)	462,2 (M+H) ⁺
6.04	6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)propan-1-ona (intermedio 3)	2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0)	460,3 (M+H) ⁺

6.05	4-{(E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-oxo-propenil}-benzonitrilo	clorhidrato de 4-((E)-3-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzonitrilo (intermedio 5.1)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehído (CAS-RN 70938-42-0)	427,6 (M+H) ⁺
6.06	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehído (CAS-RN 70938-42-0)	485,5 (M+H) ⁺
6.07	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona	clorhidrato de (E)-1-(trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5.3)	1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carbaldehído (CAS-RN 70938-42-0)	472,7 (M+H) ⁺

Ejemplo 7

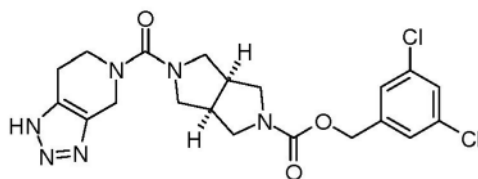
5 **(3aR,6aS)-5-(2-Oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



10 A una suspensión de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1; 40 mg, 114 μmol) y piridina (45,0 mg, 569 μmol) en acetona (2 ml) se añadió cloruro de 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-sulfonilo (25,2 mg, 108 μmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 40 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se disolvió en acetato de etilo; a continuación, después de 40 min, la suspensión formada se trató con acetato de etilo/heptano 1:1 y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (24 mg, 41 %). Sólido blanco, MS: 512,2 (M+H)⁺.

Ejemplo 8

20 **(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-Tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



5 A una suspensión de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 52,5 mg, 423 μ mol) en diclorometano (8 ml) se añadió una solución de (3aR,6aS)-5-(clorocarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 9; 168 mg, 423 μ mol) en diclorometano (2 ml) gota a gota a temperatura ambiente; a continuación, después de 1 h, se añadió N,N-dimetilformamida (1 ml). Después de 96 h, la mezcla de reacción se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (136 mg, 69%).
10 Aceite incoloro, MS: 465,5 (M+H)⁺.

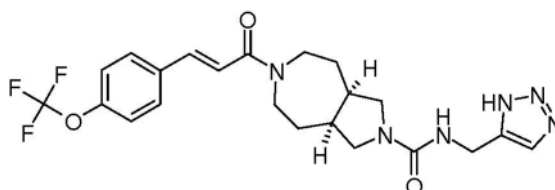
Los siguientes ejemplos se produjeron de forma análoga al ejemplo 8, reemplazando el (3aR,6aS)-5-(clorocarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por cloruro de (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrililo)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carbonilo (intermedio 9.1) y la 4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina por el precursor de amina apropiado.
15

Ej.	Nombre sistemático	Amina	MS, m/e
8.01	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	4,5,6,7-tetrahydro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3)	505,7 (M+H) ⁺
8.02	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de 4,5,6,7-tetrahydro-1H-pirazolo[4,3-c]piridina (CAS-RN 157327-44-1)	504,7 (M+H) ⁺
8.03	cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrililo)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona	clorhidrato de cis-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona (intermedio 28)	523,5 (M+H) ⁺

8.04	6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloi]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona	clorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridin-2(1H)-ona (CAS-RN 1211505-91-7)	531,6 (M+H) ⁺
8.05	(3aR,7aR) 5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloi]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona	clorhidrato de (3aR,7aR)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona (intermedio 27)	523,6 (M+H) ⁺
8.06	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de 5,6,7,8-tetrahidro-1,6-naftiridina (CAS-RN 348623-30-3)	515,5 (M+H) ⁺
8.07	(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-prop-2-en-1-ona	2-(trifluorometil)-5,6,7,8-tetrahidro-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazina (CAS-RN 681249-57-0)	573,7 (M+H) ⁺

Ejemplo 9

5 **(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-Triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloi]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida**

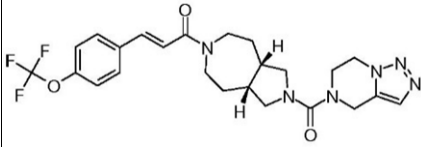
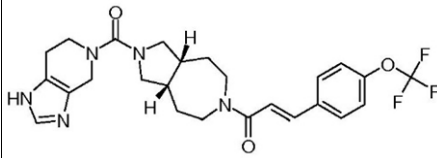
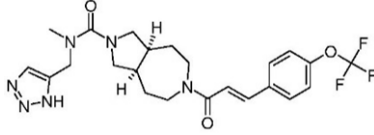
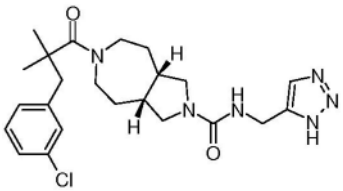
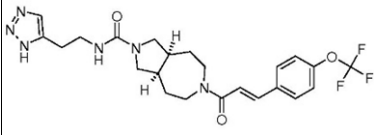


10 Se añadió una solución de bis(triclorometil)carbonato (73,7 mg, 248 μ mol) en acetato de etilo (10 ml), gota a gota a 0 °C durante un período de 5 minutos, a una solución de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5; 176 mg, 497 μ mol) en tetrahydrofurano (5 ml). Se retiró el baño de hielo; a continuación, después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después

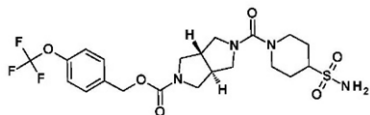
de la concentración a vacío, el residuo se disolvió en tetrahidrofurano (7 ml); a continuación, después de la adición de clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (66,8 mg, 497 µmol) y trietilamina (251 mg, 2,48 mmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 17 h y a continuación se repartió entre solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; heptano/acetato de etilo 4:1, seguido de diclorometano/metanol 95:5) dio el compuesto del título (68 mg, 28 %). Sólido blanco, MS: 479,5 (M+H)⁺.

Los siguientes ejemplos se produjeron de forma análoga al ejemplo 8, reemplazando la (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona por el material de partida apropiado y el clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina por el reactivo de amina apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Material de partida	Reactivo de amina	MS, m/e
9.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	(E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)	clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina	479,5 (M+H) ⁺
9.02	(1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi)fenil]acriloil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	€-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.01)	clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina	451,5 (M+H) ⁺
9.03	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-(€-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	€-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.03)	clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina	497,6 (M+H) ⁺
9.04	(4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[€-3-(4-trifluorometoxi)fenil]acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico	clorhidrato de €-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)	€-1-diclorhidrato de 1H-1,2,4-triazol-5-metanamina (CAS-RN 859791-21-2)	479,2 (M+H) ⁺

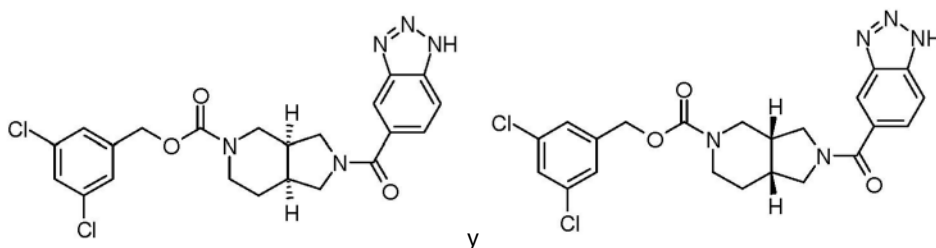
Ej.	Nombre sistemático	Material de partida	Reactivo de amina	MS, m/e
9.05	<p>€-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de €-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>€-1-clorhidrato de 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazina (CAS-RN 123308-28-1)</p>	<p>549,2 (M+HCOO)⁻</p>
9.06	<p>€-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidroimidazo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de €-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>€-1-4,5,6,7-tetrahidro-3H-imidazo[4,5-c]piridina (CAS-RN 6882-74-2)</p>	<p>504,2 (M+H)⁺</p>
9.07	<p>(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-(€-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida</p> 	<p>€-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-metanamina (CAS-RN 1248059-33-7)</p>	<p>493,7 (M+H)⁺</p>
9.08	<p>(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido 3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico</p> 	<p>3-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona (intermedio 26.03)</p>	<p>clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina</p>	<p>459,5 (M+H)⁺</p>
9.09	<p>(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida</p> 	<p>(E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)</p>	<p>2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etanamina (CAS-RN 52845-67-7)</p>	<p>493,6 (M+H)⁺</p>

Ej.	Nombre sistemático	Material de partida	Reactivo de amina	MS, m/e
9.10	éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoyl-piperidin-1-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo (intermedio 1.8)	clorhidrato de piperidin-4-sulfonamida (CAS-RN: 1251923-46-2)	521,6 (M+H) ⁺



Ejemplos 10A y 10B

5 **Éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aR,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico y éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico**



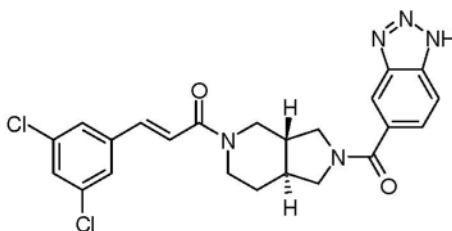
10 cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo racémico (ejemplo 1.02; 616 mg, 1,30 mmol) se separó por HPLC preparativa usando una columna Reprosil Chiral-NR como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como fase móvil. Esto produjo el enantiómero de elución más rápida (ejemplo 10A; 227 mg, 37 %; espuma naranja, MS: 474,5 (M+H)⁺) y el enantiómero de elución más lenta (ejemplo 10B; 211 mg, 34 %; espuma naranja, MS: 474,5 (M+H)⁺).

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de forma análoga a los ejemplos 10A y 10B por separación por HPLC de sus racematos:

N.º	Material de partida	Signo de rotación óptica	MS, m/e
11A	trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-	(+)	474,4 (M+H) ⁺
11B	1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.08)	(-)	474,4 (M+H) ⁺
12A	trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-	(+)	474,5 (M+H) ⁺
12B	1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 4.10)	(-)	474,5 (M+H) ⁺

20 Ejemplo 13

(E)-1-[trans-2-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona

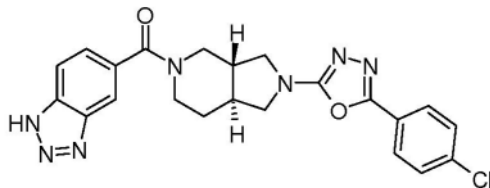


25 Una solución de trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.08; 105 mg, 221 µmol) en etanol (2 ml) se agitó durante 72 h bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10 % sobre carbono, 100 mg, 94 µmol), a continuación, el material insoluble se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó, se recogió en solución de ácido clorhídrico (5-6 M en 2-propanol, 1 ml); a continuación, se concentró a vacío durante 1 h y el residuo se trituró en acetato de etilo para producir un sólido blanquecino (32 mg). Este material se disolvió en N,N-dimetilformamida

(1 ml); a continuación, se añadieron 4-metilmorfolina (44,8 mg, 443 μmol), ácido 3,5-diclorocinámico (19,2 mg, 88,5 μmol) y hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (50,5 mg, 133 μmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (9 mg, 9 %). Goma incolora, MS: 470,5 (M+H)⁺.

Ejemplo 14

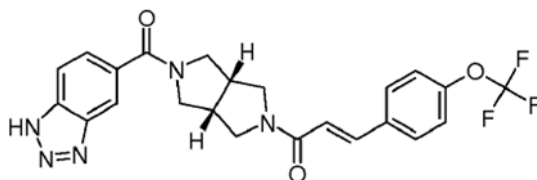
(1H-Benzotriazol-5-il)-(trans-2-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il)metanona



A una solución de 5-(4-clorofenil)-1,3,4-oxadiazol-2(3H)-ona (CAS-RN 1711-61-1; 30 mg, 153 μmol) y N,N-diisopropiletilamina (98,6 mg, 763 μmol) en N,N-dimetilformamida (3,00 ml) se añadió clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1; 51,7 mg, 168 μmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 10 min, se añadió hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (75,8 mg, 168 μmol). Después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (42 mg, 61%). Sólido blanco, MS: 450,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 15

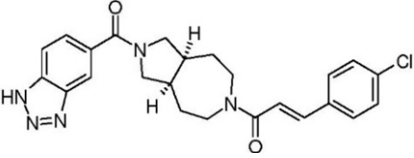
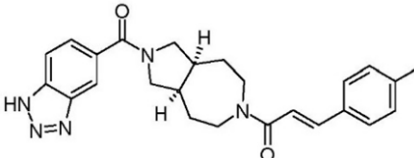
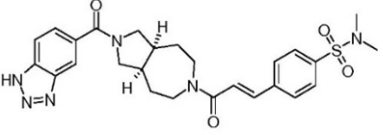
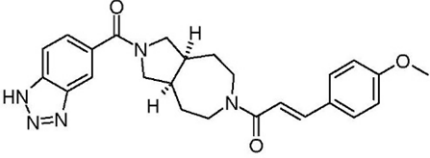
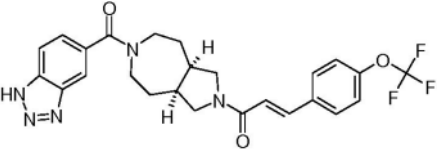
(E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona



A una solución de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2; 30 mg, 102 μmol), 4-metilmorfolina (51,6 mg, 511 μmol) y ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (23,7 mg, 102 μmol) en N,N-dimetilformamida (1,5 ml) se añadió hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (38,8 mg, 102 μmol) a 0 °C; a continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante un período de 16 h. Después de repartir entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (38 mg, 79%). Espuma blanca, MS: 472,4 (M+H)⁺.

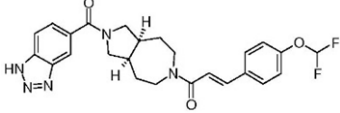
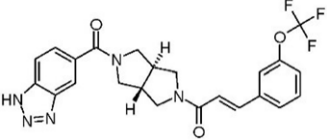
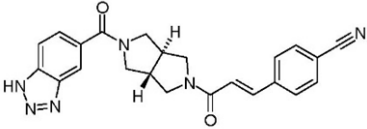
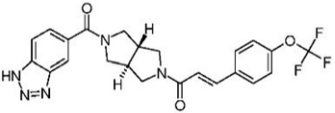
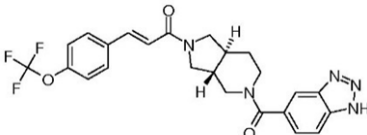
Los siguientes compuestos se produjeron de forma análoga al ejemplo 15, reemplazando el clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona y el ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico por la amina y el ácido carboxílico apropiados, respectivamente.

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.01	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol-2-il]metanona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido 5-cloro-1H-indol-2-carboxílico	435,5 (M+H) ⁺
15.02	(E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido (E)-3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)acrilico	472,5 (M-H) ⁻
15.03	1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometilfenil)propan-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido 3-(3-fluoro-5-(trifluorometil)fenil)propanoico	474,5 (M-H) ⁻
15.04	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(6-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol-2-il]metanona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido 6-cloro-1H-indol-2-carboxílico	435,5 (M+H) ⁺
15.05	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometilsulfonyl)fenil)acrilico (CAS-RN 910654-44-3)	548,4 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.06	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-clorofenil)acrílico	450,4 (M+H) ⁺
15.07	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-p-tolilprop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-p-tolilacrílico	430,5 (M+H) ⁺
15.08	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(N,N-dimetilsulfamoil)fenil)acrílico	523,4 (M+H) ⁺
15.09	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-metoxifenil)acrílico	446,6 (M+H) ⁺
15.10	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 2.3)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	500,4 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.11	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzonitrilo	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-cianofenil)acrílico	441,5 (M+H) ⁺
15.12	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	472,5 (M+H) ⁺
15.13	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	474,4 (M+H) ⁺
15.14	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-fluorofenil)acrílico	434,4 (M+H) ⁺
15.15	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido cinámico	416,5 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.16	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(piridin-2-il)acrílico	417,5 (M+H) ⁺
15.17	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(piridin-3-il)acrílico	417,5 (M+H) ⁺
15.18	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(3-clorofenil)acrílico	448,4 (M-H) ⁻
15.19	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 2.3)	ácido (E)-3-(4-clorofenil)acrílico	450,4 (M+H) ⁺
15.20	(E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 2.3)	ácido (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	500,4 (M+H) ⁺

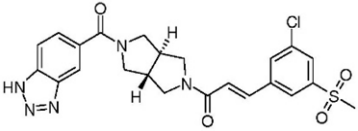
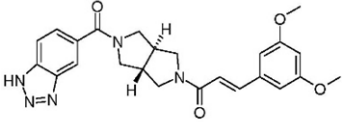
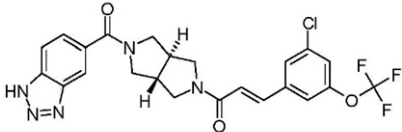
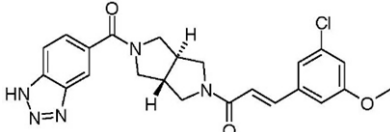
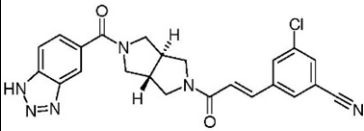
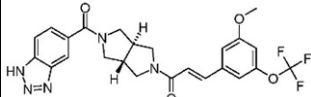
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.21	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido 3-(4-(difluorometoxi)fenil)acrílico	482,4 (M+H) ⁺
15.22	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	470,6 (M-H) ⁻
15.23	4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzocitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(cianofenil)acrílico	413,6 (M+H) ⁺
15.24	(E)-1-((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	472,5 (M+H) ⁺
15.25	(-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)metanona, enantiómero A (intermedio 7A)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	486,4 (M+H) ⁺

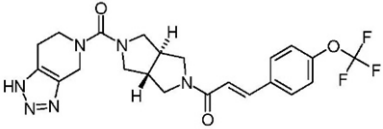
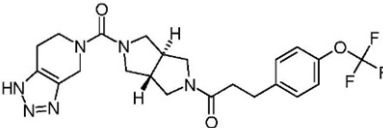
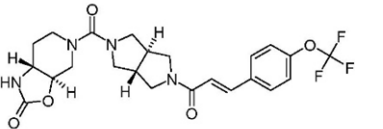
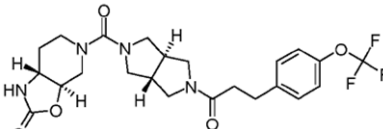
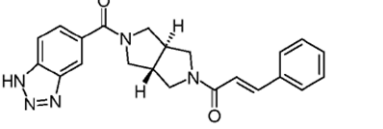
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.26	(+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,7aS)-tetrahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H,7H,7aH)-il)metanona, enantiómero B (intermedio 7B)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	486,4 (M+H) ⁺
15.27	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido €-3-(3,5-diclorofenil)acrílico	484,5 (M+H) ⁺
15.28	€-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido €-3-(piridin-4-il)acrílico	417,5 (M+H) ⁺
15.29	€-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido €-3-(2,4-difluorofenil)acrílico	452,6 (M+H) ⁺
15.30	€-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(2,4-diclorofenil)acrílico	484,5 (M+H) ⁺

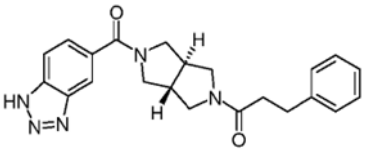
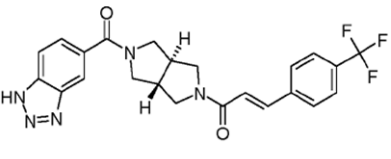
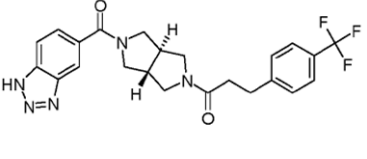
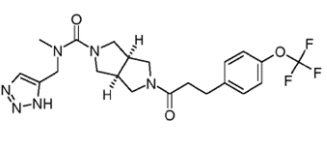
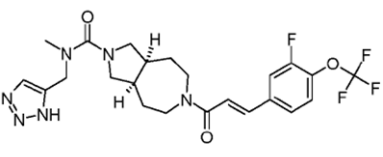
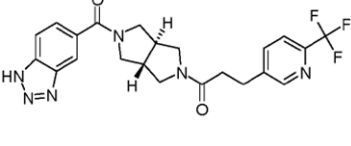
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.31	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(3,4-diclorofenil)acrílico	484,3 (M+H) ⁺
15.32	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-difluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona, enantiómero B	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona, enantiómero B (intermedio 7B)	ácido (E)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)acrílico	468,4 (M+H) ⁺
15.33	4-((E)-3-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-oxo-propenil)-benzonitrilo, enantiómero B	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona, enantiómero B (intermedio 7B)	ácido (E)-3-(4-cianofenil)acrílico	427,6 (M+H) ⁺
15.34	4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzonitrilo	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-ciano-2-fluorofenil)acrílico (CAS-RN 669002-88-4)	459,6 (M+H) ⁺
15.35	4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzonitrilo	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-ciano-2-fluorofenil)acrílico (CAS-RN 669002-88-4)	431,5 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.36	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)acrílico	454,6 (M+H) ⁺
15.37	(E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-(trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzotriazol-5-il)-cis-octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il-metanona (intermedio 6)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	486,3 (M+H) ⁺
15.38	3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzocitrilo	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(3-cianofenil)acrílico	441,6 (M+H) ⁺
15.39	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (CAS-RN 1240261-81-7)	518,5 (M+H) ⁺
15.40	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (CAS-RN 1240261-81-7)	490,2 (M+H) ⁺

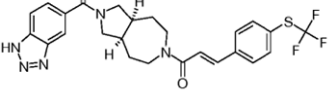
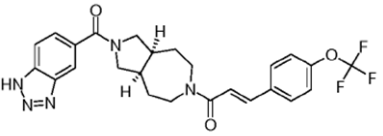
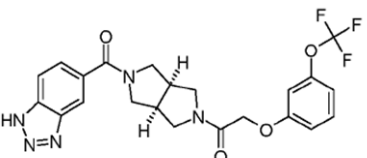
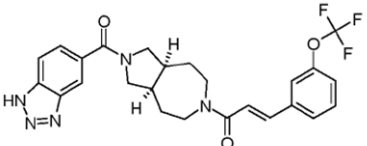
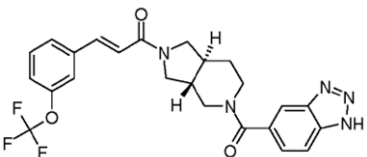
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.41	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)acrílico	440,1 (M+H) ⁺
15.42	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3,5-diclorofenil)acrílico	456,1 (M+H) ⁺
15.43	(E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 6.3)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	476,4 (M+H) ⁺
15.44	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	474,6 (M+H) ⁺
15.45	(E)-1-[(3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona	(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.2)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	477,5 (M+H) ⁺

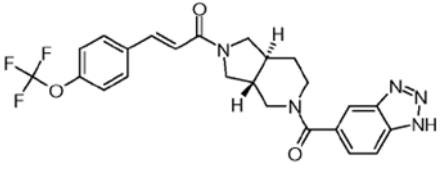
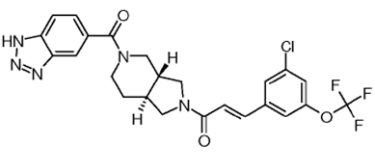
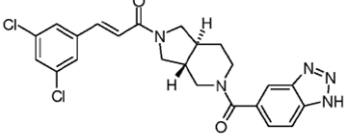
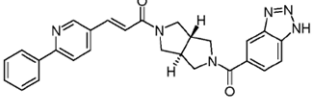
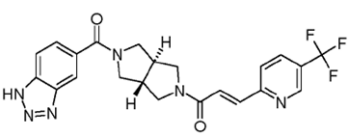
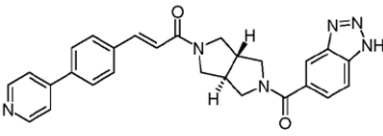
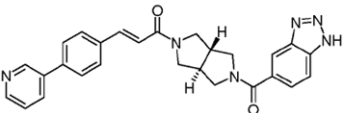
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.46	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-metanosulfonil-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)acrílico (intermedio 23)	500,5 (M+H) ⁺
15.47	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3,5-dimetoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)acrílico	448,5 (M+H) ⁺
15.48	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	506,4 (M+H) ⁺
15.49	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)acrílico (intermedio 23.1)	452,5 (M+H) ⁺
15.50	3-((E)-3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxo-propenil)-5-cloro-benzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-cianofenil)acrílico (intermedio 24.1)	447,5 (M+H) ⁺
15.51	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (intermedio 24)	502,5 (M+H) ⁺

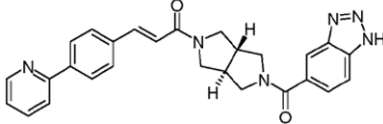
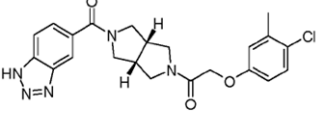
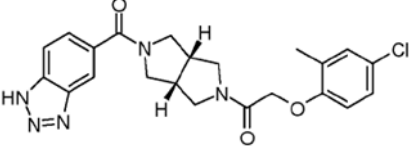
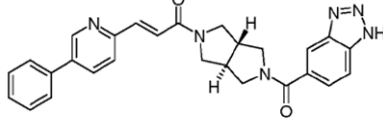
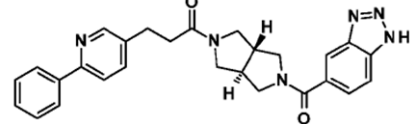
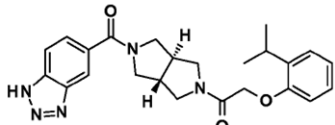
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.52	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 25)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	477,6 (M+H) ⁺
15.53	1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona 	clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 25)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	479,6 (M+H) ⁺
15.54	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona 	clorhidrato de (3aR,7aR)-5-(3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona (intermedio 25.1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	495,6 (M+H) ⁺
15.55	(3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)propionil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona 	clorhidrato de (3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona (intermedio 25.1)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	497,7 (M+H) ⁺
15.56	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido cinámico	388,6 (M+H) ⁺

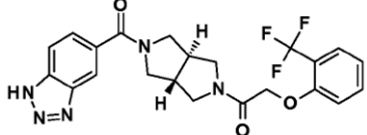
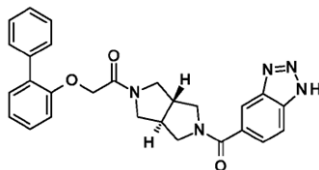
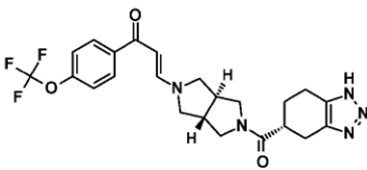
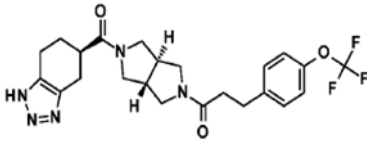
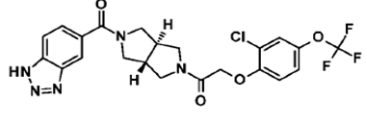
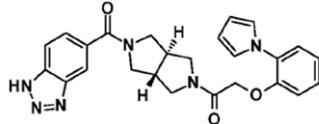
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.57	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-fenilpropanoico	390,6 (M+H) ⁺
15.58	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometil)fenil)acrílico	456,7 (M+H) ⁺
15.59	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(4-(trifluorometil)fenil)propanoico	458,7 (M+H) ⁺
15.60	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato (intermedio 20.1)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	467,6 (M+H) ⁺
15.61	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)-N-metiloctahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida 	(E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.03)	N-metil-1-(1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (CAS-RN 1248059-33-7)	511,6 (M+H) ⁺
15.62	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(6-(trifluorometil)piridin-3-il)propanoico (CAS-RN 539855-70-4)	459,5 (M+H) ⁺

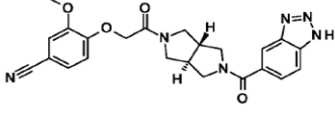
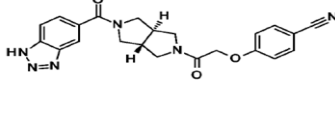
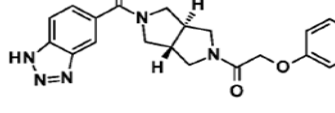
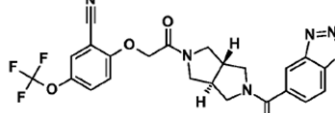
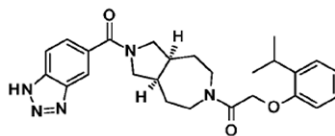
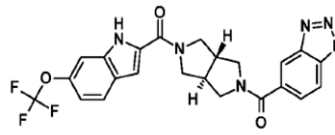
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.63	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	476,5 (M+H) ⁺
15.64	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)acético (CAS-RN 5411-11-0)	482,6 (M+H) ⁺
15.65	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-bifenil-4-il-propan-1-ona	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(bifenil-4-il)propanoico	466,6 (M+H) ⁺
15.66	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona	(E)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)-fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona (intermedio 26.04)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	502,6 (M+H) ⁺
15.67	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona	clorhidrato de 2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona (intermedio 5.2)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	482,7 (M+H) ⁺
15.68	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)prop-2-en-1-ona	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)acrílico	494,4 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.69	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometiltio)fenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometiltio)fenil)acrilico	516,4 (M+H) ⁺
15.70	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilico	500,4 (M+H) ⁺
15.71	1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2)	ácido 2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)acético (CAS-RN 836-33-9)	476,5 (M+H) ⁺
15.72	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona 	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona (intermedio 6.1)	ácido (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilico	500,4 (M+H) ⁺
15.73	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)	ácido (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilico	486,4 (M+H) ⁺

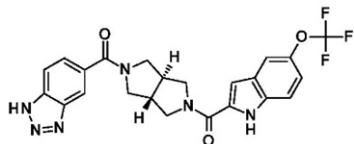
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.74	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	486,5 (M+H) ⁺
15.75	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-cloro-5-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	520,4 (M+H) ⁺
15.76	(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona 	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona (intermedio 2.1)	ácido (E)-3-(3,5-dicloro-fenil)acrílico	470,4 (M+H) ⁺
15.77	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.04)	ácido (E)-3-(6-fenilpiridin-3-il)acrílico (intermedio 23.05)	465,5 (M+H) ⁺
15.78	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.04)	ácido (E)-3-(5-(trifluorometil)piridin-2-il)acrílico (CAS-RN 910654-24-9)	457,5 (M+H) ⁺
15.79	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(piridin-4-il)fenil)acrílico (intermedio 23.07)	465,6 (M+H) ⁺
15.80	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(piridin-3-il)fenil)acrílico (intermedio 23.08)	465,6 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.81	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido (E)-3-(4-(piridin-2-il)fenil)acrílico (intermedio 23.09)	465,5 (M+H) ⁺
15.82	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etanona 	clorhidrato de 2-(4-cloro-3-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona (intermedio 31.1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	440,7 (M+H) ⁺
15.83	1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-metil-fenoxi)etanona 	clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona (intermedio 31)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	440,7 (M+H) ⁺
15.84	®-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido ®-3-(5-fenilpiridin-2-il)acrílico (intermedio 23.06)	465,5 (M+H) ⁺
15.85	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(6-fenilpiridin-3-il)propanoico (intermedio 35.1)	467,6 (M+H) ⁺
15.86	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-isopropil-fenoxi)acético	434,6 (M+H) ⁺

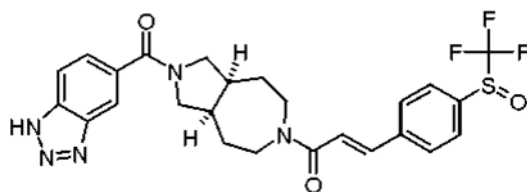
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.87	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-(trifluorometil)fenoxi)acético	460,5 (M+H) ⁺
15.88	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(bifenil-2-iloxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(bifenil-2-iloxi)acético	468,5 (M+H) ⁺
15.89	@-1-[(3aS,6aS)-5-(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido @-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	476,6 (M+H) ⁺
15.90	1-((3aR,6aR)-5-(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(@-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	478,5 (M+H) ⁺
15.91	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-(1H-pirrol-1-il)fenoxi)acético (intermedio 33.3)	510,6 (M+H) ⁺
15.92	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-pirrol-1-il-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-(1H-pirrol-1-il)fenoxi)acético (intermedio 33.2)	457,6 (M+H) ⁺

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
15.93	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-metoxi-benzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-ciano-2-metoxi-fenoxi)acético (CAS-RN 115109-49-4)	447,5 (M+H) ⁺
15.94	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-benzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-ciano-fenoxi)acético	417,5 (M+H) ⁺
15.95	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-fenoxi-etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-fenoxiacético	392,6 (M+H) ⁺
15.96	2-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-5-trifluorometoxi-benzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-ciano-4-(trifluoro-metoxi)fenoxi)acético (intermedio 34.2)	501,5 (M+H) ⁺
15.97	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)etanona 	2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona (intermedio 36.02)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	476,7 (M+H) ⁺
15.98	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 6-(trifluoro-metoxi)-1H-indol-2-carboxílico	485,4 (M+H) ⁺
15.99	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(5-	diclorhidrato de (1H-	ácido 5-(trifluoro-metoxi)-	485,4

Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
	trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona	benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	1H-indol-2-carboxílico	(M+H) ⁺

**Ejemplo 16**

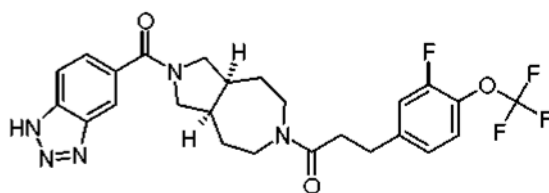
5 **(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-ona**



10 A la solución de (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.69; 25 mg, 48,5 μmol) en ácido acético (1 ml) se añadió solución ac. de peróxido de hidrógeno al 35 % (9,43 mg, 97,0 μmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C; a continuación, después de 3 h, se añadió otra porción de solución ac. de peróxido de hidrógeno al 35 % (18,9 mg, 194 μmol). Después de otras 15 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (11 mg, 43%). Espuma blanca, MS: 532,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 17

20 **1-((3aR,8aS)-2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona**

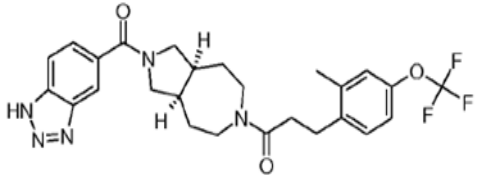
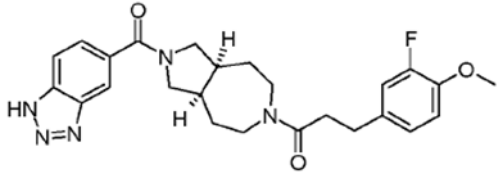
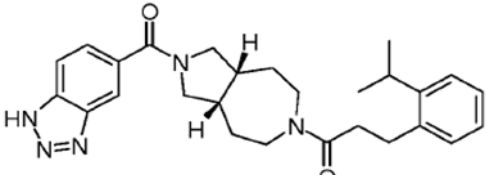
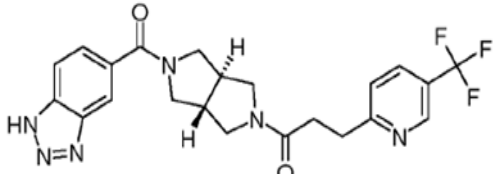
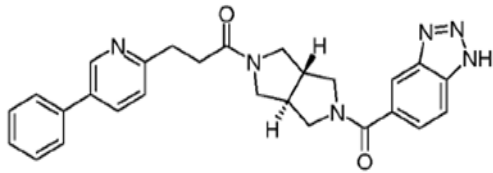
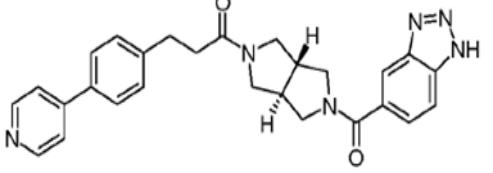


25 Una solución de (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.15; 63 mg, 122 μmol) en metanol (4 ml) se agitó a temperatura ambiente bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10 % sobre carbón activado, 39 mg, 0,37 mmol); a continuación, después de 18 h, se eliminó el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (48 mg, 74 %). Espuma blanca, MS: 520,7 (M+H)⁺.

30 Los siguientes ejemplos se produjeron de forma análoga al ejemplo 17, reemplazando la (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona por el material de partida apropiado.

35

Ej.	Nombre sistemático	Material de partida	MS
17.01	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida (ejemplo 9.07)	495,6 (M+H) ⁺
17.02	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)-N-metiloctahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)-N-metiloctahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida (ejemplo 15.61)	513,6 (M+H) ⁺
17.03	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-difluorometoxi-fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.36)	456,5 (M+H) ⁺
17.04	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.40)	492,7 (M+H) ⁺
17.05	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.66)	504,6 (M+H) ⁺

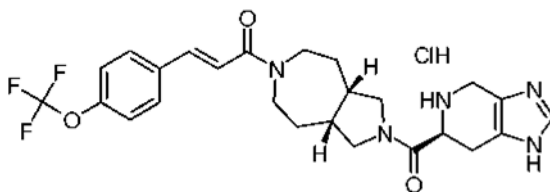
17.06	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.18)	516,7 (M+H) ⁺
			
17.07	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.19)	466,7 (M+H) ⁺
			
17.08	1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropil-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropil-fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.22)	460,7 (M+H) ⁺
			
17.09	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.78)	459,5 (M+H) ⁺
			
17.10	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.84)	467,6 (M+H) ⁺
			
17.11	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.79)	467,5 (M+H) ⁺
			

17.12	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.80)	467,6 (M+H) ⁺
17.13	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.81)	467,5 (M+H) ⁺
17.14	[2-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]amida del ácido (3aS,8aR)-6-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)propionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico	(3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida (ejemplo 9.09)	495,2 (M+H) ⁺
17.15	1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona (ejemplo 1.26)	488,7 (M+H) ⁺
17.16	1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona	(E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona (ejemplo 6.07)	474,4 (M+H) ⁺
17.17	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.27)	520,6 (M+H) ⁺

17.18	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.28)	516,7 (M+H) ⁺
17.19	1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)propan-1-ona	(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 1.29)	458,7 (M+H) ⁺
17.20	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona	(E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-metoxi-5-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona (ejemplo 15.51)	504,4 (M+H) ⁺

Ejemplo 18

5 **Clorhidrato de (E)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]prop-2-en-1-ona**



10 Etapa 1: (S)-6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1,5(4H)-dicarboxilato de di-terc-butilo

15 El compuesto del título se produjo de forma análoga al ejemplo 15 a partir del clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5) y el ácido (S)-1,5-bis(terc-butoxicarbonil)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carboxílico (CAS-RN 175289-42-6). Espuma blanca, MS: 704,3 (M+H)⁺.

Etapa 2: clorhidrato de (E)-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]prop-2-en-1-ona

20 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (S)-6-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-6,7-dihidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-1,5(4H)-dicarboxilato de di-terc-butilo. Sólido blanco, MS: 504,2 (M+H)⁺.

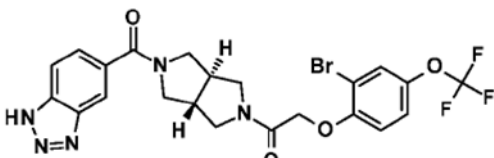
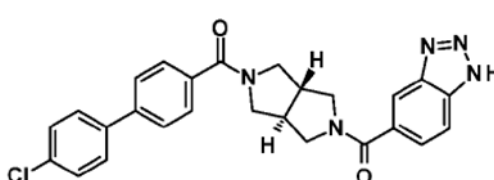
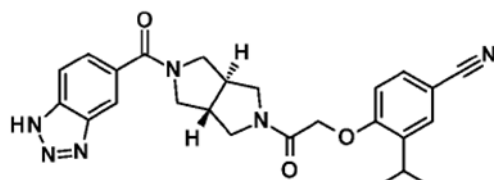
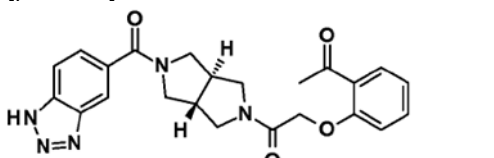
Ejemplo 19

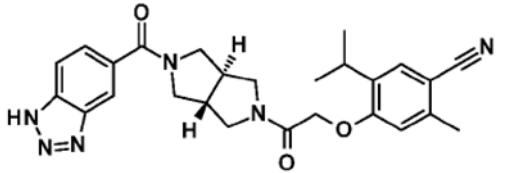
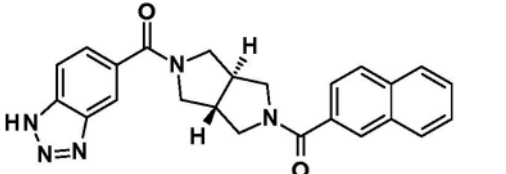
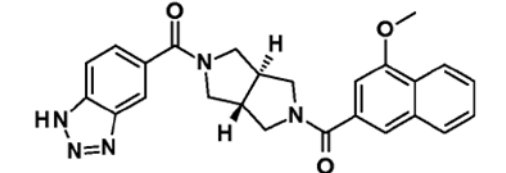
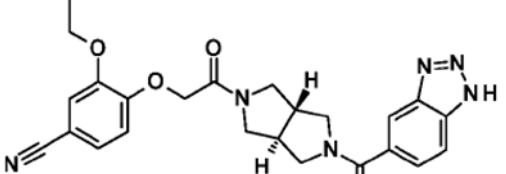
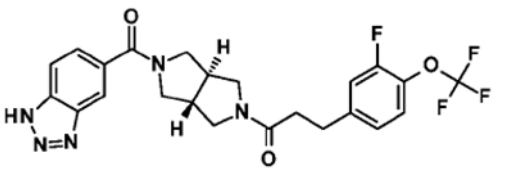
25 **1-[(3aS,6aS)-5-(1H-Benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-5-metil-**

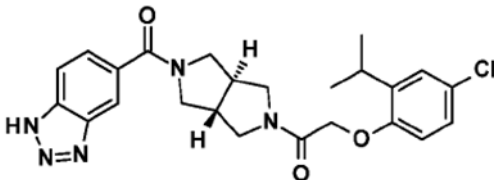
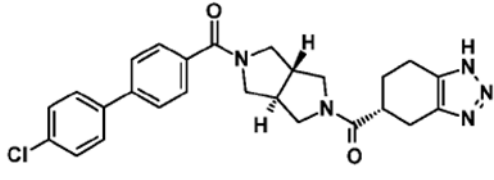
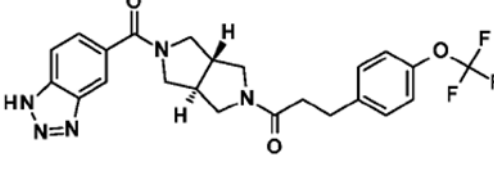
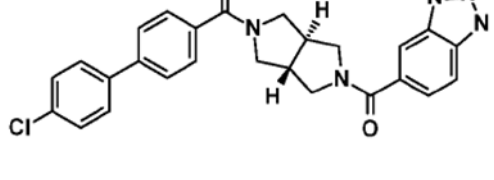
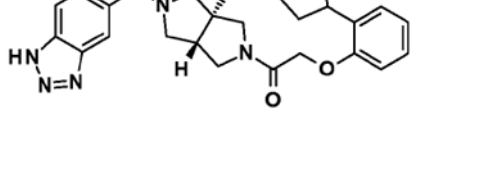
fenoxi)etanona

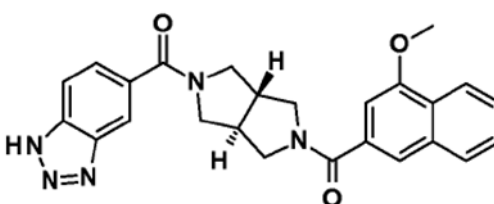
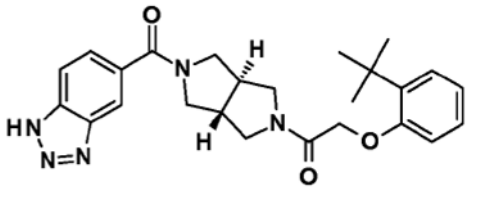
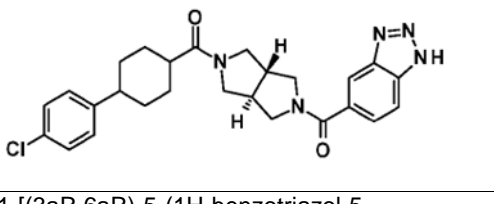
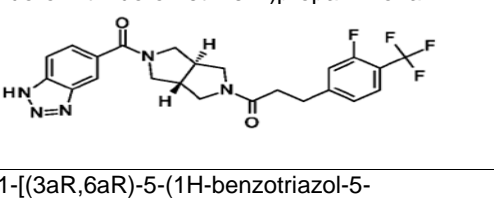
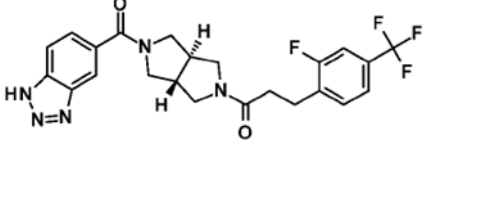
5 A una suspensión de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.04; 25 mg, 85,1 μ mol, 1,00 equiv.), N-metilmorfolina (43,0 mg, 426 μ mol) y ácido 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acético (17,7 mg, 85,1 μ mol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (32,4 mg, 85,1 μ mol) a 0 °C; a continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante un periodo de 16 h. Después de repartir entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (37 mg, 97%). Espuma blanca, MS: 448,6 (M+H)⁺.

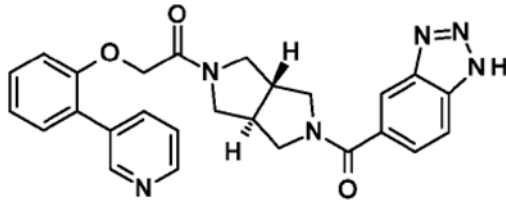
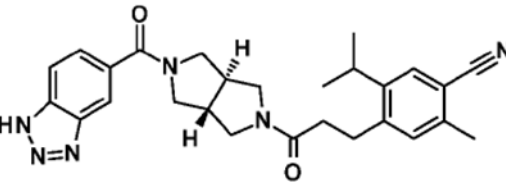
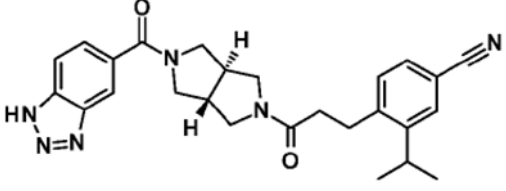
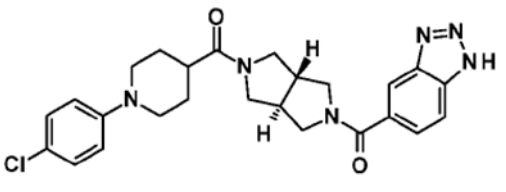
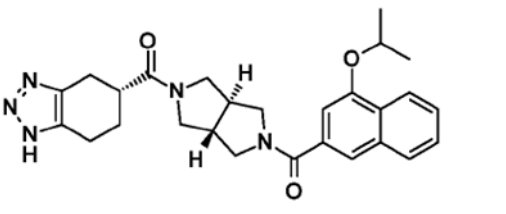
15 Los siguientes compuestos se produjeron de forma análoga al ejemplo 19, reemplazando el clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona y el ácido 2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)acético por la amina y el ácido carboxílico apropiados, respectivamente.

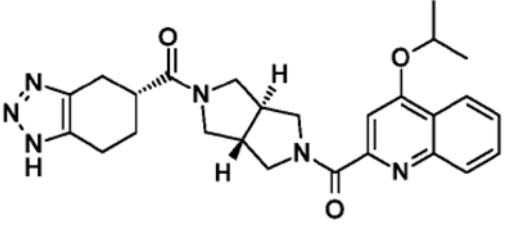
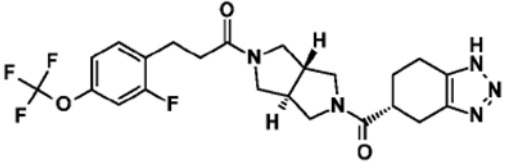
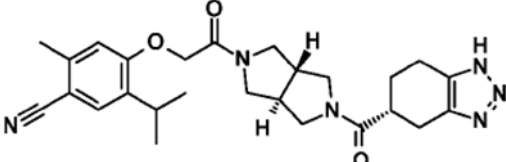
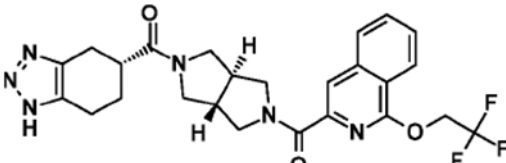
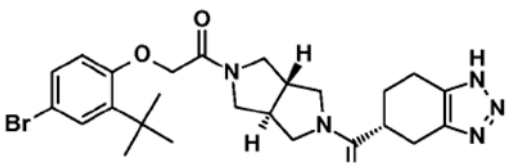
Ej.	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
19.01	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-bromo-4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético (intermedio 33.1)	554,3 (M+H) ⁺
19.02	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico	472,5 (M+H) ⁺
19.03	4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-isopropil-benzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-ciano-2-isopropil-fenoxi)acético (intermedio 34.1)	459,6 (M+H) ⁺
19.04	2-(2-acetil-fenoxi)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-acetil-fenoxi)acético (CAS-RN 1878-62-2)	434,6 (M+H) ⁺

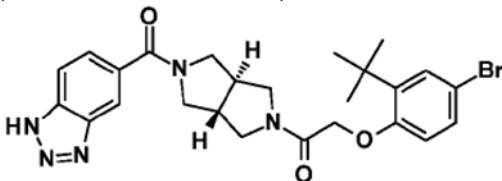
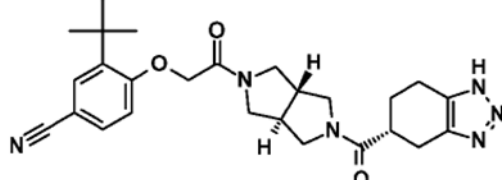
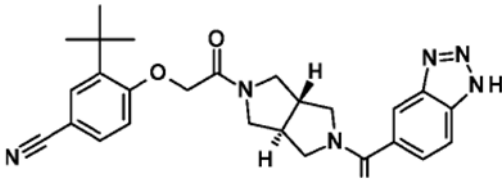
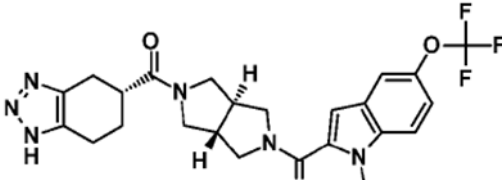
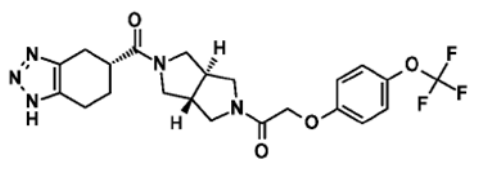
<p>19.05</p>	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metil-fenoxi)acético (intermedio 34)</p>	<p>473,7 (M+H)⁺</p>
<p>19.06</p>	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(naftalen-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 2-naftoico</p>	<p>410,6 (M-H)⁻</p>
<p>19.07</p>	<p>(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4-metoxinaftalen-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 4-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 5773-93-3)</p>	<p>442,6 (M+H)⁺</p>
<p>19.08</p>	<p>4-{2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi}-3-etoxi-benzonitrilo</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 2-(4-ciano-2-etoxi-fenoxi)acético (CAS-RN 835888-68-1)</p>	<p>461,7 (M+H)⁺</p>
<p>19.09</p>	<p>1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (intermedio 35)</p>	<p>492,4 (M+H)⁺</p>

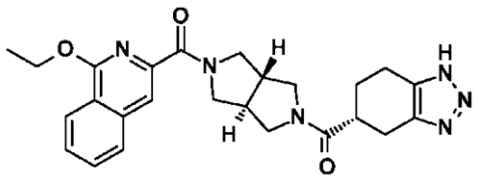
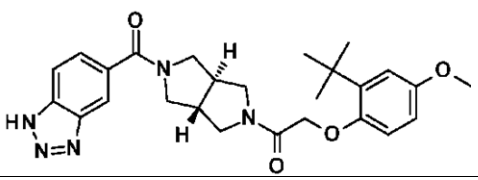
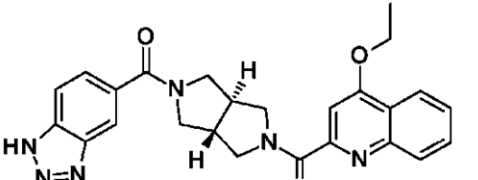
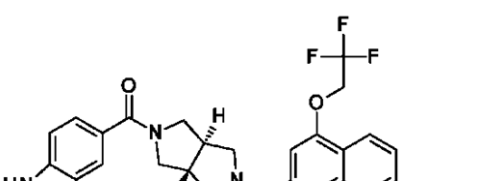
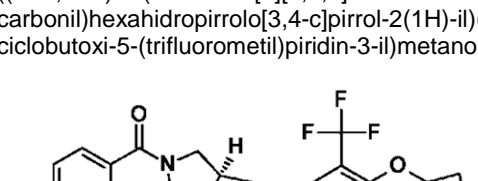
19.10	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-fenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-cloro-2-isopropil-fenoxi)acético (CAS-RN 109042-01-5)	468,5 (M+H) ⁺
19.11	[(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-il-metanona 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico	476,5 (M+H) ⁺
19.12	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	474,4 (M+H) ⁺
19.13	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)	ácido 4'-cloro-bifenil-4-carboxílico	472,6 (M+H) ⁺
19.14	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi]etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi)acético (intermedio 33)	462,5 (M+H) ⁺

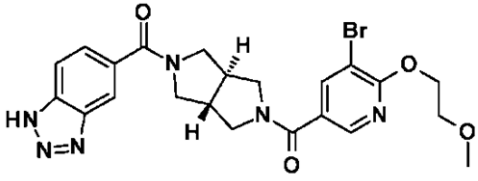
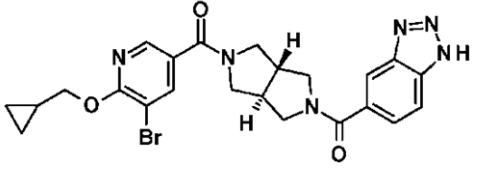
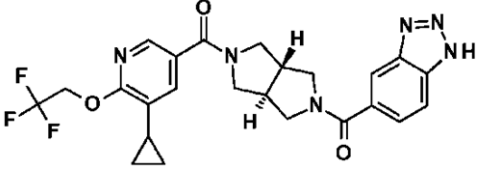
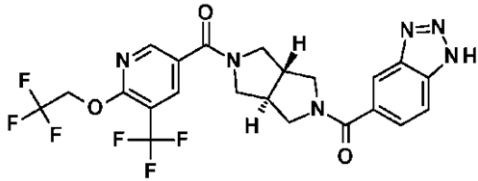
19.15	(1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4-metoxinaftalen-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 8)	ácido 4-metoxi-2-naftoico (CAS-RN 5773-93-3)	442,6 (M+H) ⁺
19.16	1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butil-fenoxi)etanova 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-terc-butil-fenoxi)acético (CAS-RN 19271-90-0)	448,5 (M+H) ⁺
19.17	[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclohexil]metanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido trans-4-(4-clorofenil)ciclohexanocarboxílico	478,2 (M+H) ⁺
19.18	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(3-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico	474,5 (M-H) ⁻
19.19	1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 3-(2-fluoro-4-(trifluorometil)fenil)propanoico	474,5 (M-H) ⁻

<p>19.20</p>	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-piridin-3-ilfenoxi)etanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acético (intermedio 34.3)</p>	<p>467,6 (M-H)⁻</p>
<p>19.21</p>	<p>4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-2-metil-5-propan-2-ilbenzocitrilo</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 3-(4-ciano-2-isopropil-5-metil-fenil)propanoico (intermedio 42.1)</p>	<p>471,7 (M+H)⁺</p>
<p>19.22</p>	<p>4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-3-propan-2-ilbenzocitrilo</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 3-(4-ciano-2-isopropil-fenil)propanoico (intermedio 42)</p>	<p>457,7 (M+H)⁺</p>
<p>19.23</p>	<p>[(3aR,6aR)-5-[1-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(1H-benzotriazol-5-il)metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 1-(4-clorofenil)piperidin-4-carboxílico (CAS-RN 845645-46-7)</p>	<p>479,6 (M+H)⁺</p>
<p>19.24</p>	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxinaftalen-2-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)</p>	<p>ácido 4-isopropoxi-2-naftoico (CAS-RN 1368865-02-4)</p>	<p>474,5 (M+H)⁺</p>

19.25	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxiquinolin-2-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)</p>	<p>ácido 4-isopropoxiquinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1406553-19-2)</p>	<p>475,5 (M+H)⁺</p>
19.26	<p>1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (intermedio 35,4)</p>	<p>496,4 (M+H)⁺</p>
19.27	<p>4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-2-metil-5-propan-2-ilbenzonitrilo</p> 	<p>clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)</p>	<p>ácido 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenoxi)acético (intermedio 34)</p>	<p>477,5 (M+H)⁺</p>
19.28	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-3-il]metanona</p> 	<p>clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)</p>	<p>ácido 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1096982-79-4)</p>	<p>515,4 (M+H)⁺</p>
19.29	<p>1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona</p> 	<p>clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)</p>	<p>ácido 2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)acético (CAS-RN 425372-86-7)</p>	<p>530,4 (M+H)⁺</p>

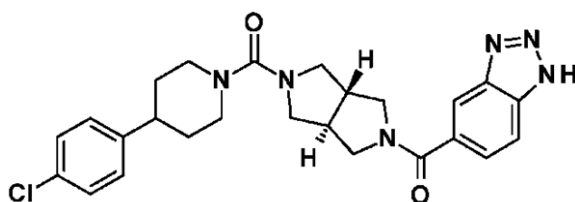
19.30	1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(4-bromo-2-terc-butil-fenoxi)acético (CAS-RN 425372-86-7)	526,6 (M+H) ⁺
19.31	4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 2-(2-terc-butil-4-ciano-fenoxi)acético (intermedio 40)	477,7 (M+H) ⁺
19.32	4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-terc-butil-4-ciano-fenoxi)acético (intermedio 40)	471,7 (M-H) ⁻
19.33	[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-metil-5-(trifluorometoxi)indol-2-il]metanona 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 1257122-42-1)	501,5 (M-H) ⁻
19.34	1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]etanona 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	478,5 (M-H) ⁻

19.35	<p>[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-(1-etoxiisoquinolin-3-il)metanona</p> 	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 2.5)	ácido 1-etoxi-isoquinolin-3-carboxílico (CAS-RN 1094758-39-0)	461,5 (M+H) ⁺
19.36	<p>1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 2-(2-terc-butil-4-metoxi-fenoxi)acético	476,5 (M+H) ⁺
19.37	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-etoxiquinolin-2-il)metanona</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 4-etoxi-quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	457,6 (M+H) ⁺
19.38	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-il)metanona</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 1281584-65-3)	511,6 (M+H) ⁺
19.39	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona</p> 	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.4)	ácido 6-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)nicotínico	501,2 (M+H) ⁺

19.40	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(5-bromo-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 5-bromo-6-(2-metoxi-etoxi)nicotínico (CAS-RN 912454-34-3)</p>	<p>515,2 (M+H)⁺</p>
19.41	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 5-bromo-6-(ciclopropil-metoxi)nicotínico (CAS-RN 912454-38-7)</p>	<p>511,1 (M+H)⁺</p>
19.42	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoro-etoxi)nicotínico (CAS-RN 1427064-90-1)</p>	<p>501,5 (M+H)⁺</p>
19.43	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4)</p>	<p>ácido 6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)nicotínico</p>	<p>529,5 (M+H)⁺</p>

Ejemplo 20

5 (1H-Benzotriazol-5-il)-((3aR,6aR)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperidin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona



10 A una suspensión blanca de clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 2.4; 40 mg, 136 μmol) y trietilamina (68,9 mg, 681 μmol) en diclorometano (4 ml) se añadió una solución de cloruro de 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carbonilo (intermedio 9.3; 44,9 mg, 163 μmol) en diclorometano (2 ml) a temperatura ambiente; a continuación, después de 19 h, la mezcla de reacción se repartió

entre solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (50 mg, 77 %). Espuma blanca, MS: 479,6 (M+H)⁺.

5

El siguiente ejemplo se produjo de forma análoga al ejemplo 20, reemplazando el cloruro de 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carbonilo por el reactivo apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Reactivo	MS
20.01	(1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aS)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperazin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona	cloruro de 4-(4-clorofenil)piperazin-1-carbonilo (CAS-RN 64985-84-8)	480,4 (M+H) ⁺

10 Intermedios

Intermedio 1

15 Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

15

Etapa 1: (3aR,6aS)-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo 5-(3,5-diclorobencilo)

20

A una solución marrón clara de (3,5-diclorofenil)metanol (425 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (7 ml) se añadió N,N'-carbonildiimidazol (401 mg, 2,47 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h; a continuación se añadió (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 526 mg, 2,35 mmol); a continuación, después de 15 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y diclorometano. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (972 mg, 99 %). Aceite viscoso marrón claro, MS: 359,2 (M+H-isobuteno)⁺.

25

Etapa 2: clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

30

A una solución de (3aR,6aS)-tetrahidropirrol[3,4-c]pirrol-2,5(1H,3H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo 5-(3,5-diclorobencilo) (962 mg, 2,32 mmol) en 2-propanol (4 ml) se añadió ácido clorhídrico (5-6 M en 2-propanol) (11,6 ml, 57,9 mmol); a continuación, después de 3 h, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se recogió en acetato de etilo y unas pocas gotas de etanol; a continuación, el precipitado se recogió por filtración para producir el compuesto del título (738 mg, 91 %). Sólido blanco, MS: 315,3 (M+H)⁺.

35

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 1, reemplazando el (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y el (3,5-diclorofenil)metanol por la amina y el alcohol apropiados, respectivamente.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Alcohol	MS, m/e
1.1	clorhidrato de (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(3,5-dicloro-fenil)metanol	329,4 (M+H) ⁺
1.2	clorhidrato de cis-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	cis-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 14)	(3,5-dicloro-fenil)metanol	329,4 (M+H) ⁺
1.3	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	(3,5-dicloro-fenil)metanol	343,4 (M+H) ⁺
1.4	clorhidrato del éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	345,6 (M+H) ⁺

1.5	clorhidrato del éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17)	373,6 (M+H) ⁺
1.6	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1020949-12-5)	n.d.
1.7	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)metanol (intermedio 38)	n.d.
1.8	clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-(trifluorometoxi)bencilo	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15.1)	4-(trifluorometoxi)fenil)metanol	331,5 (M+H) ⁺

Intermedio 2

Clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-cis-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona

5

Etapa 1: cis-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de cis-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 14; 50 mg, 210 µmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (84,9 mg, 840 µmol), ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (36,0 mg, 220 µmol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (120 mg, 315 µmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (52 mg, 67%). Goma amarilla clara, MS: 370,5 (M-H)⁻.

10

15

Etapa 2: clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-cis-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aS,7aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 272,5 (M+H)⁺.

20

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 2, reemplazando el (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y el ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico por la amina y el ácido carboxílico apropiados, respectivamente.

25

N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
2.1	clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	272,5 (M+H) ⁺
2.2	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)(trans-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	258,5 (M+H) ⁺
2.3	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	286,5 (M+H) ⁺
2.4	diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15)	ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico	258,5 (M+H) ⁺
2.5	clorhidrato de ((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona	(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15)	ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 30A)	262,6 (M+H) ⁺

N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
2.6	clorhidrato de (1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona	(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15)	ácido 1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carboxílico (CAS-RN 1216149-55-1)	257,5 (M-H) ⁺

Intermedio 3

Clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)propan-1-ona

Etapa 1: (3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido 3-(3,5-diclorofenil)propanoico (103 mg, 470 µmol), (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 100 mg, 471 µmol) y 4-metilmorfolina (238 mg, 2,35 mmol) en N,N-dimetilformamida (1 ml) se añadió hexafluorofosfato O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (268 mg, 705 µmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (161 mg, 83 %). Aceite incoloro, MS: 357,1 (M-isobuteno+H)⁺.

Etapa 2: clorhidrato de 3-(3,5-diclorofenil)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)propan-1-ona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 313,1 (M+H)⁺.

Intermedio 4

(3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-Triazol-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

Etapa 1: (3aR,5s,6aS)-5-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamoil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de ácido (3aR,5s,6aS)-2-(terc-butoxicarbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxílico (WuXi AppTec (Wuhan) Co., Ltd.; referencia WX110047; 100 mg, 392 µmol) y clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (52,7 mg, 392 µmol) en diclorometano (2 ml) se añadieron a 0 °C diisopropiletilamina (127 mg, 979 µmol) y hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)fosfonio (182 mg, 411 µmol); a continuación, después de 15 h, a temperatura ambiente, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol) produjo el compuesto del título (100 mg, 75 %). Espuma blanca, MS: 334,5 (M-H)⁺.

Etapa 2: (3aR,5s,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

Se añadió ácido trifluoroacético (340 mg, 2,98 mmol) a temperatura ambiente a una solución de (3aR,5s,6aS)-5-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamoil)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (100 mg, 298 µmol) en diclorometano; a continuación, después de 4 h, la mezcla de reacción se evaporó para producir el compuesto del título, que se usó directamente en la siguiente etapa. Aceite amarillo claro, MS: 236,5 (M+H)⁺.

Intermedio 5

Clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251013-07-6; 1,50 g, 5,42 mmol), 4-metilmorfolina (2,19 g, 21,7 mmol) y ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (1,26 g, 5,42 mmol) en N,N-dimetilformamida (30 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (2,06 g, 5,42 mmol) a 0 °C. Después de 60 min, se retiró el baño de hielo; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio, agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en heptano/acetato de etilo 9:1 para producir el compuesto del título (2,20 g, 89 %). Sólido blanco, MS: 399,5 (M+H-isobuteno)⁺.

Etapa 2: clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona

5 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 355,5 (M+H)⁺.

10 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 5, reemplazando el clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y el ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilico por los precursores de amina y ácido carboxílico apropiados, respectivamente.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS
5.1	clorhidrato de 4-((E)-3-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzotrilo	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(4-cianofenil)acrilico	296,5 (M+H) ⁺
5.2	clorhidrato de 2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona	(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1)	ácido 2-[4-cloro-5-metil-2-(1-metiletil)fenoxi]acético (CAS-RN 5411-11-0)	337,6 (M+H) ⁺
5.3	clorhidrato de (E)-1-(trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il)-3-(4-(trifluoro-metoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilico	341,6 (M+H) ⁺
5.4	clorhidrato de 1-(trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il)-2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	ácido 2-(4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	345,6 (M+H) ⁺
5.5	diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15.1)	ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	329,5 (M+H) ⁺
5.6	clorhidrato de (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15.1)	ácido 4-etoxi-quinolin-2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	329,5 (M+H) ⁺

Intermedio 6

15 **cis-2-(1H-Benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo** de **3,5-**

20 Una solución de cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.02; 100 mg, 211 µmol) en metanol (3 ml) se agitó durante 20 h a 100 °C bajo una atmósfera de hidrógeno (10 bar) en presencia de paladio (10 % sobre carbono, 10 mg); a continuación, el material insoluble se eliminó por filtración a través de tierra de diatomeas y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título (62 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Espuma amarilla clara, MS: 272,5 (M+H)⁺.

25 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 6, reemplazando el cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
6.1	(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)metanona	(3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.04)	286,5 (M+H) ⁺
6.2	(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 8)	263,5 (M+H) ⁺

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
6.3	((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona	(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.01)	262,4 (M+H) ⁺

Intermedio 7A**Clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona, enantiómero A**

Etapa 1: trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 2, etapa 1 a partir del trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5) y el ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico. Espuma amarilla clara, MS: 370,4 (M-H)⁻.

Etapa 2: (-)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo y (+)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

La separación por HPLC de trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo racémico (668 mg, 1,80 mmol) usando una columna Reprosil Chiral-NR como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como eluyente produjo el enantiómero (-) de elución más rápida (251 mg, 37 %; goma incolora, MS: 370,6 (M-H)⁻), seguido del enantiómero (+) de elución más lenta (212 mg, 32 %; goma incolora, MS: 370,6 (M-H)⁻).

Etapa 3: clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona, enantiómero A

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir de (-)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Intermedio 7B**Clorhidrato de (1H-benzotriazol-5-il)-trans-octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il-metanona, enantiómero B**

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el intermedio 7A, etapa 3 a partir de (+)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 7A, etapa 2). Sólido blanco, MS: 272,5 (M+H)⁺.

Intermedio 8**Diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona**

Etapa 1: trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 2, etapa 1 a partir del trans-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 16) y el ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico. Espuma amarilla clara, MS: 358,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: (+)-(3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo y (-)-(3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

La separación por HPLC de trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo racémico (790 mg, 2,21 mmol) usando una columna Chiralpak AD como fase estacionaria y heptano/etanol 7:3 como eluyente produjo el enantiómero (+)-(R,R) de elución más rápida (350 mg, 44 %; espuma amarilla clara, MS: 358,5 (M+H)⁺; e.r. 100:0), seguido del enantiómero (-)-(S,S) de elución más lenta (388 mg, 49 %; espuma amarilla clara, MS: 358,5 (M+H)⁺; e.r. 4:96).

Etapa 3: diclorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS:

258,5 (M+H)⁺.

Intermedio 9

5 (3aR,6aS)-5-(Clorocarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

10 A una solución incolora de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1; 152 mg, 432 μmol) y piridina (106 mg, 1,34 mmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (57,7 mg, 195 μmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C; a continuación, después de 30 min, se retiró el baño de hielo. Después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y diclorometano. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (172 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Aceite incoloro, MS: 401,3 (M+Na)⁺.

15 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 9, reemplazando el clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
9.1	cloruro de (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloi)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carbonilo	clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 5)	416 (M) ⁺
9.2	(3aR,6aR)-5-(clorocarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo	(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 15)	274 (M) ⁺
9.3	cloruro de 4-(4-clorofenil)piperidin-1-carbonilo	clorhidrato de 4-(4-clorofenil)piperidina	257,0 (M) ⁺

Intermedio 10

20

(3aR,5r,6aS)-5-Hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Etapa 1: (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de (3aR,6aS)-5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 146231-54-1; 4,3 g, 19,1 mmol) en metanol (100 ml) se añadió borohidruro de sodio (1,44 g, 38,2 mmol) a 0 °C; a continuación, después de 1 h, la mezcla de reacción se trató con agua con hielo y se eliminó el metanol bajo presión reducida. La mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (4,38 g, 100 %). Sólido blanquecino, MS: 228,3 (M+H)⁺.

30

Etapa 2: clorhidrato de (3aR,5r,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ol

35 El (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (4,37 g, 19,0 mmol) se combinó con una solución de ácido clorhídrico (5-6 M en 2-propanol) (49 ml, 245 mmol); a continuación, después de 2 h, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se trituró en acetato de etilo para dar el compuesto del título como un sólido blanquecino (2,84 g, 91 %).

Etapa 3: (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

40 A una solución de (3,5-diclorofenil)metanol (541 mg, 3,06 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (520 mg, 3,21 mmol) a temperatura ambiente. A continuación, después de 3 h, se añadieron clorhidrato de (3aR,5r,6aS)-octahidrociclopenta[c]pirrol-5-ol (500 mg, 3,06 mmol) y trietilamina (309 mg, 3,06 mmol); a continuación, después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (847 mg, 84 %). Aceite incoloro, MS: 330,1 (M+H)⁺.

45

Intermedio 11

50 (3aR,5s,6aS)-5-Hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Etapa 1: (3aR,5s,6aS)-5-(4-nitrobenzoiloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

55 Una solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno; 168 μl, 424 μmol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 10; 140 mg, 424 μmol), ácido 4-nitrobenzoico (85,0 mg, 509 μmol) y trifetilfosfina (111 mg, 424 μmol) en

tolueno (10 ml); a continuación, después de 16 h, se añadió otra porción de trifenilfosfina (33,4 mg, 127 μ mol) y solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno; 50 μ l, 127 μ mol). La mezcla de reacción se agitó durante otras 5 h a temperatura ambiente, se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (167 mg, 82 %). Aceite incoloro, MS: 479,0 (M+H)⁺.

5

Etapa 2: (3aR,5s,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Una mezcla de (3aR,5s,6aS)-5-(4-nitrobenzoiloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (163 mg, 340 μ mol) y solución ac. sat. 2 M de hidróxido de sodio (1 ml, 2 mmol) en tetrahidrofurano (2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 6 h. Tras la evaporación del material volátil, el residuo se repartió entre solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó a vacío para dar el compuesto del título (109 mg, 97 %). Aceite incoloro, MS: 330,1 (M+H)⁺.

10

Intermedio 12

Ácido 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)-2-hidroxi benzoico

Etapa 1: (3aR,5r,6aS)-5-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

20

Una solución de azodicarboxilato de dietilo (40 % en tolueno, 157 μ l, 398 μ mol) se añadió a temperatura ambiente a una solución de (3aR,5s,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (101 mg, 306 μ mol), 2,4-dihidroxi benzoato de metilo (68,9 mg, 398 μ mol) y trifenilfosfina (104 mg, 398 μ mol) en tolueno (2 ml). A continuación, después de 18 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (144 mg, 98 %). Goma incolora, MS: 480,1 (M+H)⁺.

25

Etapa 2: ácido 4-((3aR,5r,6aS)-2-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)-2-hidroxi benzoico

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 11, etapa 2 a partir del (3aR,5r,6aS)-5-(3-hidroxi-4-(metoxicarbonil)fenoxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo. Goma incolora, MS: 466,2 (M+H)⁺.

30

Intermedio 12.1

Ácido 4-((3aR,5s,6aS)-2-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidrociclopenta[c]pirrol-5-iloxi)-2-hidroxi benzoico

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 12 a partir del (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 10). Goma incolora, MS: 466,2 (M+H)⁺.

40

Intermedio 13

(3aR,6aS)-5-Oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

A una solución agitada de (3aR,5r,6aS)-5-hidroxihexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 10; 144 mg, 436 μ mol) en diclorometano (3 ml) se añadió una solución de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (15 % en diclorometano; 1,48 g, 523 μ mol) a 0 °C. A continuación, después de 2,5 h, se añadió bicarbonato de sodio sólido (256 mg, 3,05 mmol) y la mezcla de reacción se agitó durante otros 5 min y, a continuación, se filtró a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) para producir el compuesto del título (132 mg, 88%). Aceite incoloro, MS: 328,2 (M+H)⁺.

50

Intermedio 14

cis-Hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

Etapa 1: cis-6-oxohexahidropirano[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

El (3aR,6aS)-5-oxohexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 146231-54-1; 5,00 g, 17,8 mmol) se disolvió en diclorometano seco (250 ml) y, a continuación, se añadieron hidrogenofosfato de disodio (63,0 g, 444 mmol) y ácido 3-cloroperbenzoico (10,9 g, 44,4 mmol). La suspensión se agitó a temperatura ambiente durante 72 h. A continuación, se añadió solución ac. 2 M de sulfito de sodio (200 ml). Después de agitar durante otros 30 min, la fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir una mezcla (4,66 g) que contenía el compuesto del título (MS:

65

264,5 (M+Na)⁺) como producto principal, junto con parte del material de partida sin reaccionar.

Etapa 2: cis-3-(2-hidroxietil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

5 El cis-6-oxohexahidropirano[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (mezcla en bruto de la etapa 1; 4,46 g) se disolvió en etanol (300 ml) y, a continuación, se añadió cloruro de calcio anhidro en polvo recién preparado (3,69 g, 33,3 mmol) de una sola vez. A continuación se añadió borohidruro de sodio (2,52 g, 66,5 mmol) en porciones a temperatura ambiente. Después de 1 h, la reacción se vertió sobre agua con hielo (800 ml) y acetato de etilo (800 ml). Las dos fases se saturaron con cloruro de sodio sólido y se agitaron durante 15 min; a continuación, la fase orgánica se separó, se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (2,57 g, aprox. 60 % de rendimiento en 2 etapas). Aceite incoloro, MS: 268,5 (M+Na)⁺.

Etapa 3: cis-3-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

15 Se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (3,60 g, 31,4 mmol) en diclorometano (5 ml) a 0 °C a una solución de cis-3-(2-hidroxietil)-4-(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (2,57 g, 10,5 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (8,12 g, 62,9 mmol) en diclorometano (70 ml); a continuación, después de 1 h, la mezcla se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (3,47 g, 83 %). Aceite amarillo claro, MS: 424,5 (M+Na)⁺.

Etapa 4: cis-5-bencilhexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de cis-3-(2-(metilsulfonilo)etil)-4-((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo (3,05 g, 7,60 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadieron fenilmetanamina (2,44 g, 22,8 mmol) y carbonato de potasio (5,25 g, 38,0 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 22 h y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 95:5:0,25) produjo el compuesto del título (1,63 g, 64 %). Aceite amarillo claro, MS: 317,6 (M+H)⁺.

Etapa 5: cis-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución de cis-5-bencilhexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (1,63 g, 4,89 mmol) en metanol (33 ml) se añadió paladio (10 % sobre carbono; 260 mg, 245 μmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 24 h; a continuación, se eliminó el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró y el residuo se cromatografió (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoniaco al 25 % 95:5:0,25) para producir el compuesto del título (895 mg, 81 %). Aceite amarillo claro, MS: 227,5 (M+H)⁺.

Intermedio 15

45 **(3aS,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**

Etapa 1: (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo

50 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 14, etapa 3 a partir del éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-3,4-bis-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (CAS-RN 895245-32-6). Aceite amarillo claro, MS: 332,4 (M-isobuteno+H)⁺.

Etapa 2: (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

55 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 14, etapa 4 a partir de (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de terc-butilo. Sólido amarillo claro, MS: 303,5 (M+H)⁺.

Etapa 3: (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

60 A una solución de (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (2,22 g, 7,34 mmol) en metanol (20 ml) se añadió paladio (10 % sobre carbono, 220 mg, 7,34 mmol) y la mezcla de reacción se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 24 h; a continuación se eliminó el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (1,60 g, 100 %). Sólido ceroso blanco, MS: 213,5 (M+H)⁺.

65

Intermedio 15.1

(3aR,6aR)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

5 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 15, reemplazando el éster terc-butílico del ácido (3R,4R)-3,4-bis-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico por el éster terc-butílico del ácido (3S,4S)-3,4-bis-hidroximetil-pirrolidin-1-carboxílico (CAS-RN 895245-30-4). Sólido ceroso blanco, MS: 213,3 (M+H)⁺.

Intermedio 16**10 trans-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 15 a partir del éster terc-butílico del ácido trans-3,4-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxílico (CAS-RN 895245-31-5). Sólido ceroso blanco, MS: 213,5 (M+H)⁺.

15 Intermedio 17**(3-Cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol**

20 A una solución de ácido 3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzoico (CAS-RN 151104-63-1; 500 mg, 2,13 mmol) en tetrahidrofurano (5 ml) se añadió lentamente una solución de complejo de borano-tetrahidrofurano (solución 1 M en tetrahidrofurano, 5,33 ml, 5,33 mmol) a 0 °C; a continuación, después de 3 h, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante la noche. La mezcla se trató a continuación cuidadosamente con metanol (3 ml) y se evaporó. El residuo se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (428 mg, 91 %). Sólido blanco, MS: 221,3 (M+H)⁺.

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 17, reemplazando el ácido 3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzoico con el ácido carboxílico apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
17.1	(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil)metanol	ácido 2-ciclopropil-4-trifluorometil-benzoico (CAS-RN 1236303-04-0)	216,0 (M) ⁺

30

Intermedio 18**2,2,2-Trifluoro-1-(3-(hidroximetil)fenil)etanol**

35 Se añadió gota a gota una solución de borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 1,15 ml, 2,31 mmol) a 0 °C a una solución de 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (CAS-RN 1188323-28-5; 180 mg, 769 µmol) en tetrahidrofurano (6 ml); a continuación, después de 15 min, se retiró el baño de hielo y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 21 h. A continuación, se añadió otra porción de solución de borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 0,77 ml, 1,54 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante otras 5 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. 1 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (86 mg, 53%). Sólido blanco, MS: 206,0 (M⁺).

45 Intermedio 19**(3-(2,2,2-Trifluoro-1-metoxietil)fenil)metanol****Etapa 1: 3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzoato de metilo**

50

Se añadió dispersión de hidruro de sodio (60 % en aceite mineral, 93,2 mg, 2,33 mmol) a -5 °C a una solución de 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)benzoato de metilo (303 mg, 1,29 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml); a continuación, después de 30 min, se añadió gota a gota yodometano (643 mg, 4,53 mmol) durante un periodo de 5 min. Después de 1 h, se retiró el baño de hielo y se agitó la mezcla de reacción durante otros 90 min. La mezcla de reacción se repartió a continuación entre acetato de etilo y agua, la fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (pureza aprox. 90 %; 263 mg, 74 %). Líquido amarillo claro, MS: 248,0 (M⁺).

55

Etapa 2: (3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)fenil)metanol

60

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 18 a partir de 3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)benzoato de metilo. Líquido incoloro, MS: 220,0 (M⁺).

Intermedio 20**(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-Triazol-4-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato**

5 Etapa 1: (3aR,6aS)-5-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

10 Se añadió una solución de trifosgeno (140 mg, 471 µmol) en acetato de etilo (12 ml) a 0 °C a una solución de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 200 mg, 942 µmol) en tetrahydrofurano (5 ml). Se retiró el baño de hielo; a continuación, después de 30 min, la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se recogió en tetrahydrofurano (20 ml); a continuación, después de la adición de trietilamina (286 mg, 2,83 mmol) y clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina (127 mg, 942 µmol), la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 15 h. Después de repartir entre agua y acetato de etilo, la fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente diclorometano/metanol) produjo el compuesto del título (110 mg, 34 %). Espuma blanca, MS: MS: 337,5 (M+H)⁺.

20 Etapa 2: (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 4, etapa 2 a partir del (3aR,6aS)-5-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metilcarbamoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Aceite amarillo claro, MS: 237,5 (M+H)⁺.

25 El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 20, reemplazando el clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina por la amina apropiada.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
20.1	(3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida 2,2,2-trifluoroacetato	N-metil-1H-1,2,3-triazol-5-metanamina (CAS-RN 1248059-33-7)	251,5 (M+H) ⁺

Intermedio 21

30

(3aR,6aS)-2-(3-Clorofenilsulfonil)octahidropirrol[3,4-c]-pirrol

Etapa 1: (3aR,6aS)-5-(3-clorofenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

35 A una solución de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 300 mg, 1,34 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió cloruro de 2-(3-clorofenil)etanosulfonilo (321 mg, 1,34 mmol), trietilamina (291 mg, 2,87 mmol) y 4-(dimetilamino)piridina; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (520 mg, 93 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

40

Etapa 2: (3aR,6aS)-2-(3-clorofenilsulfonil)octahidropirrol[3,4-c]-pirrol

45 A una solución de (3aR,6aS)-5-(3-clorofenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (520 mg, 1,25 mmol) en metanol (10 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno (4 M en 1,4-dioxano, 6,3 ml); a continuación, después de 1 h, se añadieron unas gotas de solución ac. de ácido clorhídrico al 37 %. A continuación, después de otras 2 h, la mezcla de reacción se concentró a 1/3 del volumen. Esto se basificó a pH 7 con solución ac. 2 M de hidróxido de sodio y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera y se secó sobre sulfato de magnesio para producir el compuesto del título (320 mg, 81 %). Aceite incoloro, MS: 315,4 (M+H)⁺.

50

Intermedio 22**3-Cloro-5-(metilsulfonil)benzaldehído**

55 A una solución transparente incolora de (3-cloro-5-(metilsulfonil)fenil)metanol (intermedio 17; 505 mg, 2,29 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una solución de 1,1,1-triacetoxi-1,1-dihidro-1,2-benziodoxol-3(1H)-ona (15 % en diclorometano; 5,7 ml, 2,75 mmol) a 0 °C; a continuación, después de 1 h, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 1 h. Después de repartir entre diclorometano y solución ac. 1 M de tiosulfato de sodio, la fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano) dio el compuesto del título (376 mg, 75 %). Sólido blanco, MS: 218 (M⁺).

60

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 20, reemplazando el clorhidrato de (1H-1,2,3-triazol-4-il)metanamina por la amina apropiada.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
22.1	4-formil-3-isopropilbenzonitrilo	4-(hidroximetil)-3-isopropilbenzonitrilo (intermedio 41)	173 (M) ⁺
22.2	4-formil-5-isopropil-2-metilbenzonitrilo	4-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metilbenzonitrilo (intermedio 41.1)	187 (M) ⁺

5 Intermedio 23

Ácido (E)-3-(3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)acrílico

10 A una solución amarilla clara de 3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzaldehído (intermedio 22; 370 mg, 1,69 mmol) y ácido malónico (352 mg, 3,38 mmol) en piridina (3 ml) se añadió piperidina (28,8 mg, 338 µmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 2 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se trató con solución ac. 4 M de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (352 mg, 78 %). Sólido blanco, MS: 259,5 (M-H)⁻.

15 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 23, reemplazando el 3-cloro-5-(metilsulfonyl)benzaldehído por el aldehído apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Aldehído	MS, m/e
23.01	ácido (E)-3-(3-cloro-5-metoxifenil)acrílico	3-cloro-5-metoxibenzaldehído (CAS-RN 164650-68-4)	211,1 (M+H) ⁺
23.02	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	2-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (CAS-RN 1227628-83-2)	249,1 (M-H) ⁻
23.03	ácido (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	3-fluoro-4-(trifluorometoxi)benzaldehído (CAS-RN 473917-15-6)	249,5 (M-H) ⁻
23.04	ácido (E)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acrílico	4-fluoro-2-(trifluorometil)benzaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.05	ácido (E)-3-(6-fenilpiridin-3-il)acrílico	6-fenilnicotinaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.06	ácido (E)-3-(5-fenilpiridin-2-il)acrílico	5-fenilpicolinaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.07	ácido (E)-3-(4-(piridin-4-il)fenil)acrílico	4-(piridin-4-il)benzaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.08	ácido (E)-3-(4-(piridin-3-il)fenil)acrílico	4-(piridin-3-il)benzaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.09	ácido (E)-3-(4-(piridin-2-il)fenil)acrílico	4-(piridin-2-il)benzaldehído	224,3 (M-H) ⁻
23.10	ácido (E)-3-(2-ciclopropilfenil)acrílico	2-ciclopropilbenzaldehído	187,4 (M-H) ⁻
23.11	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acrílico	2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído	263,0 (M-H) ⁻

20 Intermedio 24

Ácido (E)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrílico

Etapa 1: (E)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de terc-butilo

25 A una solución incolora de 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzeno (CAS-RN 1330750-28-1; 1,00 g, 3,62 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadió trietilamina (1,1 g, 10,8 mmol), acrilato de terc-butilo (567 mg, 4,34 mmol), acetato de paladio(II) (16,2 mg, 72,3 µmol) y tri-*o*-tolilfosfina (88 mg, 289 µmol). La mezcla de reacción de color amarillo claro se purgó y se rellenó con argón, tres veces. La mezcla de reacción se calentó a 120 °C; a continuación, después de 16 h, se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio.

30 La fase orgánica se lavó con agua, solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) proporcionó el compuesto del título (984 mg, 85%). Aceite incoloro, MS: 318 (M⁺).

Etapa 2: ácido (E)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrílico

35 A una solución de (E)-3-(3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil)acrilato de terc-butilo (966 mg, 3,03 mmol) en diclorometano (9 ml) se añadió ácido trifluoroacético (3,5 ml); a continuación, después de 2 h, la mezcla de reacción

se concentró a vacío. El residuo se trituró en heptano para dar el compuesto del título (752 mg, 95 %). Sólido blanco, MS: 261,2 (M-H)⁻.

El siguiente intermedio se preparó de acuerdo con el intermedio 24, reemplazando el 1-bromo-3-metoxi-5-(trifluorometoxi)benzeno por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
24.1	ácido (E)-3-(3-cloro-5-metoxifenil)acrílico	3-cloro-5-yodobenzonitrilo (CAS-RN 289039-30-1)	206,1 (M-H) ⁻

Intermedio 25

Clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

Etapa 1: (3aS,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución incolora de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 102 mg, 819 µmol) y N,N-diisopropiltilamina (222 mg, 1,72 mmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió una solución de (3aR,6aR)-5-(clorocarbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 9.2; 225 mg, 819 µmol) en diclorometano (8 ml); a continuación, después de 70 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y solución ac. sat. de cloruro de amonio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (225 mg, 76%). Espuma blanca, MS: 363,6 (M+H)⁺.

Etapa 2: clorhidrato de (6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir de (3aS,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 263,5 (M+H)⁺.

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 25, reemplazando la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina por la amina apropiada:

N.º	Nombre sistemático	Amina	MS, m/e
25.1	clorhidrato de (3aR,7aR)-5-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona	clorhidrato de (3aR,7aR)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona (intermedio 27)	281,1 (M+H) ⁺

Intermedio 26

(E)-1-((3aR,8aS)-Octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona

Etapa 1: a partir de (3aR,8aS)-6-((E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251013-07-6; 353 mg, 1,47 mmol) y ácido (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (341 mg, 1,47 mmol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se añadieron N-etildiisopropilamina (570 mg, 4,41 mmol) gota a gota durante un periodo de 2 minutos a temperatura ambiente bajo una atmósfera de argón. La mezcla se enfrió a 0 °C y se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (563 mg, 1,47 mmol); a continuación, después de 1 h, se retiró el baño de hielo. La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a temperatura ambiente y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (768 mg, 87%). Espuma blanca, MS: 399,5 (M+H-isobuteno)⁺.

Etapa 2: (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona

Se añadió ácido trifluoroacético (1,1 ml, 15 mmol) durante 5 min a una solución de (3aR,8aS)-6-((E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (768 mg, 1,49 mmol) en diclorometano (12 ml) a temperatura ambiente; a continuación, después de 5 h, la mezcla de reacción se vertió sobre agua con hielo, se basificó a pH 10 con solución ac. 2 M de hidróxido de sodio y se extrae con cloroformo. La

fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano/metanol 9:1) produjo el compuesto del título (526 mg, 95 %). Goma amarilla, MS: 355,5 (M+H)⁺.

- 5 Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 26, reemplazando el (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo por la amina apropiada y el ácido (E)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)acrílico por el ácido carboxílico apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	MS, m/e
26.01	(E)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona	(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1)	ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico	327,5 (M+H) ⁺
26.02	3-(3-clorofenil)-2,2-dimetil-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido 3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropanoico (CAS-RN 1225505-29-2)	335,6 (M+H) ⁺
26.03	(E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (intermedio 23.3)	373,6 (M+H) ⁺
26.04	(E)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)acrílico (intermedio 23.4)	357,6 (M+H) ⁺
26.05	(E)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (CAS-RN 1262012-31-6)	369,6 (M+H) ⁺
26.06	(E)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)acrílico (CAS-RN 147906-08-9)	319,6 (M+H) ⁺
26.07	(E)-3-(2-isopropil-fenil)-1-(3aS,8aR)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il-prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(2-isopropil-fenil)acrílico (CAS-RN 1379383-70-6)	313,2 (M+H) ⁺
26.08	(E)-3-(2-ciclopropilfenil)-1-(trans-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(2-ciclopropil-fenil)acrílico (intermedio 23.10)	311,6 (M+H) ⁺
26.09	(E)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)acrílico (CAS-RN 773131-66-1)	369,6 (M+H) ⁺
26.10	(E)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)prop-2-en-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido (E)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)acrílico (CAS-RN 886761-69-9)	373,6 (M+H) ⁺
26.11	3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona	clorhidrato de éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido 3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propanoico	389,2 (M+H) ⁺
26.12	3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)propan-1-ona	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	ácido 3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propanoico (intermedio 35.3)	389,2 (M+H) ⁺

10 Intermedio 27

Clorhidrato de (3aR,7aR)-hexahidrooxazol[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

Etapa 1: (3aR,7aR)-2-oxohexahidrooxazol[5,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

15

A una solución de (3R,4R)-4-amino-3-hidroxipiperidin-1-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1007596-95-3; 500 mg,

2,31 mmol) en N,N-dimetilformamida (5,00 ml) se añadió imidazol (157 mg, 2,31 mmol) y 1,1'-carbonildiimidazol (375 mg, 2,31 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se cromatografió (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol /solución acuosa de amoníaco al 25 % 95:5:0,25) para producir el compuesto del título (401 mg, 72 %) como un sólido blanco.

Etapa 2: clorhidrato de (3aR,7aR)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aR,7aR)-2-oxohexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 143,2 (M+H)⁺.

Intermedio 28

Clorhidrato de cis-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

Etapa 1: cis-2-oxohexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo

A una solución amarilla clara de ácido 1-(terc-butoxicarbonil)-3-hidroxipiperidin-4-carboxílico (CAS-RN 1260876-51-4; 196 mg, 799 µmol) en tolueno (2 ml) se añadió trietilamina (97 mg, 0,96 mmol) y difenilfosforilazida (269 mg, 959 µmol). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio. La fase orgánica se lavó agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de acetato de etilo/metanol) produjo el compuesto del título (66 mg, 34 %). Sólido blanco, MS: 241,4 (M-H)⁻.

Etapa 2: clorhidrato de cis-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del cis-2-oxohexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido blanco, MS: 142,1 (M⁺).

Intermedio 29

Ácido (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahidrobenzo[d]oxazol-6-carboxílico

Etapa 1: (1SR,3SR,4RS)-4-bromo-3-(fenoxicarboniloxi)ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución de (1SR,3SR,4RS)-4-bromo-3-hidroxiciclohexanocarboxilato de metilo (CAS 38361-11-4; 500 mg, 2,11 mmol) y piridina (175 mg, 2,21 mmol) en diclorometano (8 ml) se añadió una solución de carbonocloridato de fenilo (347 mg, 2,21 mmol) en diclorometano (1 ml) a -5 °C; a continuación, después de 1 h, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (545 mg, 72%). Aceite incoloro, MS: 357,4 (M+H)⁺.

Etapa 2: (1SR,3SR,4SR)-4-azido-3-(fenoxicarboniloxi)ciclohexanocarboxilato de metilo

A una solución de (1SR,3SR,4RS)-4-bromo-3-(fenoxicarboniloxi)ciclohexanocarboxilato de metilo (533 mg, 1,49 mmol) y 15-corona-5 (23,0 mg, 104 µmol) en N,N-dimetilformamida (4 ml) se añadió azida de sodio (437 mg, 6,71 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 75 °C durante 72 h y, a continuación, se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano) produjo el compuesto del título (60 mg, 13 %). Aceite incoloro, MS: 337,2 (M+NH₄)⁺.

Etapa 3: (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahidrobenzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo

A una solución incolora de (1R,3R,4R)-4-azido-3-(fenoxicarboniloxi)ciclohexanocarboxilato de metilo (56 mg, 175 µmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (50 µl) se añadió trifenilfosfina (138 mg, 526 µmol). La solución se calentó a 50 °C durante 3 h y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y salmuera. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución acuosa de amoníaco al 25 % 95:5:0,25) produjo el compuesto del título (49 mg), que contenía óxido de trifenilfosfina como una impureza inseparable.

Etapa 4: ácido (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahidrobenzo[d]oxazol-6-carboxílico

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 11, etapa 2 a partir del (3aSR,6SR,7aSR)-2-oxooctahidrobenzo[d]oxazol-6-carboxilato de metilo. Sólido blanco, MS: 184,3 (M-H)⁻.

Intermedios 30A y 30B

Ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico y ácido (-)-(S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico

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

Intermedio 31**Clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona**Etapa 1: (3aR,6aS)-5-(2-bromoacetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

15 A una solución de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 400 mg, 1,88 mmol) y trietilamina (191 mg, 1,88 mmol) se añadió cloruro de 2-bromoacetilo (297 mg, 1,88 mmol) a 40 °C; a continuación, después de 2 h, la mezcla de reacción se lavó con agua a 0 °C. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (628 mg, 100 %), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: (3aR,6aS)-5-(2-(4-cloro-2-metilfenoxi)acetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo

25 A una solución de (3aR,6aS)-5-(2-bromoacetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (100,6 mg, 302 µmol) y 4-cloro-2-metilfenol (64,6 mg, 453 µmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió carbonato de cesio (197 mg, 604 µmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se concentró a vacío. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (57 mg, 48%). Aceite incoloro, MS: 339,5 (M+H-isobuteno)⁺.

Etapa 3: clorhidrato de 2-(4-cloro-2-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona

30 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir del (3aR,6aS)-5-(2-(4-cloro-2-metilfenoxi)acetil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Sólido marrón claro, MS: 295,5 (M+H)⁺.

35 El siguiente intermedio se produjo de forma análoga al intermedio 31, reemplazando el 4-cloro-2-metilfenol en la etapa 2 por el fenol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
31.1	clorhidrato de 2-(4-cloro-3-metilfenoxi)-1-((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)etanona	4-cloro-3-metilfenol	295,5 (M+H) ⁺

40

Intermedio 32**(3aR,8aS)-Octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo**Etapa 1: (3aR,8aS)-hexahidropirrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo)

45 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 1 a partir de clorhidrato del éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6) y (2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 1240257-07-1).

50

Etapa 2: (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo

55 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 4, etapa 2 a partir del (3aR,8aS)-hexahidropirrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de 2-terc-butilo 6-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)bencilo). Goma marrón clara, MS: 377,6 (M+H)⁺.

60 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 32, reemplazando el clorhidrato del éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico y el (2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol por la amina y el alcohol apropiados, respectivamente.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Alcohol	MS, m/e
32.1	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 2-metoxi-4-(trifluorometoxi)bencilo	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-metoxi-4-(trifluorometoxi)fenil)metanol (CAS-RN 886500-30-7)	375,6 (M+H) ⁺
32.2	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 2-ciclopropil-4-(trifluorometil)bencilo	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(2-ciclopropil-4-(trifluorometil)fenil)metanol (intermedio 17.1)	369,3 (M+H) ⁺
32.3	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 4-fluoro-2-(trifluorometil)bencilo	trans-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)metanol	347,6 (M+H) ⁺
32.4	(3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencilo	éster terc-butílico del ácido cis-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico (CAS-RN 1251013-07-6)	[3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanol (CAS-RN 1039931-47-9)	390,2 (M) ⁺

Intermedio 335 **Ácido 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi)acético**Etapa 1: 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi)acetato de etilo

10 A una solución de 2-(tetrahydrofuran-2-il)fenol (CAS-RN 40324-49-0; 510 mg, 3,11 mmol) en acetona (4 ml) se añadieron carbonato de potasio (859 mg, 6,21 mmol) y 2-bromoacetato de etilo (545 mg, 3,26 mmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (754 mg, 97 %). Aceite amarillo claro, MS: 251,5 (M+H)⁺.

15 Etapa 2: ácido 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi)acético

20 A una solución de 2-(2-(tetrahydrofuran-2-il)fenoxi)acetato de etilo (754 mg, 3,01 mmol) en metanol (2,5 ml) y tetrahydrofurano (12 ml) se añadió solución ac. 1 M de hidróxido de litio (5,12 ml, 5,12 mmol); a continuación, después de 90 min, la mezcla de reacción se acidificó con solución ac. 2 M de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (650 mg, 97 %). Sólido blanco, MS: 221,2 (M-H)⁻.

25 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 33, reemplazando el 2-(tetrahydrofuran-2-il)fenol por el fenol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
33.1	ácido 2-(2-bromo-4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	2-bromo-4-(trifluorometoxi)fenol (CAS-RN 200956-13-4)	313,3 (M-H) ⁻
33.2	ácido 2-(2-(1H-pirrol-1-il)fenoxi)acético	2-(1H-pirrol-1-il)fenol (CAS-RN 32277-91-1)	216,5 (M-H) ⁻
33.3	ácido 2-(2-cloro-4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	2-cloro-4-(trifluoro-metoxi)fenol (CAS-RN 70783-75-4)	269,5 (M-H) ⁻

Intermedio 3430 **Ácido 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenoxi)acético**Etapa 1: 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de terc-butilo

35 A una solución de 4-hidroxi-5-isopropil-2-metilbenzonitrilo (CAS-RN 858026-56-9; 156 mg, 890 µmol) en acetona (4 ml) se añadieron carbonato de potasio (246 mg, 1,78 mmol) y 2-bromoacetato de terc-butilo (188 mg, 935 µmol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 3 h, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (253 mg, 98 %). Sólido blanco, MS: 290,5 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenoxi)acético

40 A una solución incolora de 2-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenoxi)acetato de terc-butilo (248 mg, 857 µmol) en

diclorometano (3 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,95 g, 17,1 mmol); a continuación, después de 3 h, la mezcla de reacción se concentró y el residuo se trituró en heptano. El producto bruto se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol) para dar el compuesto del título (179 mg, 90 %). Sólido blanco, MS: 232,5 (M-H)⁻.

5

Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 34, reemplazando el 4-hidroxi-5-isopropil-2-metilbenzonitrilo por el fenol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
34.1	ácido 2-(4-ciano-2-isopropilfenoxiacético)	3-isopropil-4-hidroxi-benzonitrilo (CAS-RN 46057-54-9)	218,3 (M-H) ⁻
34.2	ácido 2-(2-ciano-4-(trifluorometoxi)fenoxi)acético	2-hidroxi-5-(trifluorometoxi)benzonitrilo	260,5 (M-H) ⁻
34.3	ácido 2-(2-(piridin-3-il)fenoxi)acético	2-(3-piridinil)fenol (CAS-RN 54168-07-9)	230,2 (M+H) ⁺

10 Intermedio 35

Ácido 3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico

Una solución de ácido (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (intermedio 23.3; 500 mg, 2,00 mmol) en metanol (7 ml) se agitó bajo una atmósfera de hidrógeno (1 bar) en presencia de paladio (10 % sobre carbón activado; 50 mg); a continuación, después de 20 h, el material insoluble se eliminó mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se concentró para producir el compuesto del título (485 mg, 96 %). Sólido blanco, MS: 251,2 (M-H)⁻.

20 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 35, reemplazando el ácido (E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
35.1	ácido 3-(6-fenilpiridin-3-il)propanoico	ácido (E)-3-(6-fenilpiridin-3-il)acrílico (intermedio 23.05)	226,3 (M-H) ⁻
35.2	ácido 3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propanoico	ácido (E)-3-(3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acrílico (CAS-RN 1087780-94-6)	265,1 (M-H) ⁻
35.3	ácido 3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)propanoico	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil)acrílico (intermedio 23.11)	265,1 (M-H) ⁻
35.4	ácido 3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico	ácido (E)-3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico (intermedio 23.02)	251,2 (M-H) ⁻

25 Intermedio 36

2-(5-Cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona

Etapa 1: (3aR,8aS)-6-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)acetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo.

30

Se añadió carbonato de cesio (132 mg, 404 µmol) a una solución de 5-cloro-2-(trifluorometil)fenol (47,7 mg, 242 µmol) y (3aR,8aS)-6-(2-bromoacetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (intermedio 37; 73 mg, 202 µmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) a temperatura ambiente; a continuación, después de 18 h, la mezcla de reacción se repartió entre agua con hielo y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) produjo el compuesto del título (82 mg, 83 %). Espuma blanca, MS: 421,5 (M+H-isobuteno)⁺.

35

Etapa 2: 2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona

40 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 26, etapa 2 a partir del (3aR,8aS)-6-(2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)acetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo. Espuma amarilla clara, MS: 377,5 (M+H)⁺.

45 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 36, reemplazando el 5-cloro-2-(trifluorometil)fenol por el fenol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
36.01	2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-ol	385,7 (M+H) ⁺
36.02	2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	2-isopropil-5-metilfenol	331,6 (M+H) ⁺
36.03	2-(2-cloro-4-fluorofenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	2-cloro-4-fluorofenol	327,1 (M+H) ⁺
36.04	2-(4-metil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	4-metil-2-(1-metilpirrolidin-3-il)fenol	372,3 (M+H) ⁺
36.05	4-(2-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-oxoetoxi)-3-(trifluorometil)benzonitrilo	4-hidroxi-3-(trifluorometil)benzonitrilo	368,1 (M+H) ⁺
36.06	2-(4-cloro-2-isopropil-5-metilfenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	4-cloro-2-isopropil-5-metilfenol	365,2 (M+H) ⁺
36.07	1-(3aS,8aR)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il-2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)etanona	2-(trifluorometoxi)fenol	359,6 (M+H) ⁺
36.08	2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	2-terc-butil-4-metoxifenol	361,6 (M+H) ⁺
36.09	3-isopropil-4-(2-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-oxoetoxi)benzonitrilo	4-hidroxi-3-isopropilbenzonitrilo (CAS-RN 46057-54-9)	342,6 (M+H) ⁺
36.10	2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)etanona	2-cloro-4-(trifluorometil)fenol	n.d.

Intermedio 37**(3aR,8aS)-6-(2-Bromoacetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo**

5

A una suspensión de clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de terc-butilo (CAS-RN 1251013-07-6; 600 mg, 2,17 mmol) y trietilamina (439 mg, 4,34 mmol) en diclorometano (40 ml) se añadió cloruro de 2-bromoacetilo (341 mg, 2,17 mmol) gota a gota a -40 °C; a continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 2 h y se repartió entre agua y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (600 mg, 69 %; aceite marrón), que se usó directamente en la siguiente etapa.

10

Intermedio 38**[2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]metanol**

15

Se añadió borohidruro de sodio en porciones a 0 °C a una solución de 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído (intermedio 39; 500 mg, 2,25 mmol) en metanol (3 ml); a continuación, se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 3 h. Después de la adición de agua (5 ml) y la evaporación de metanol, la mezcla de reacción se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (450 mg, 87 %). Aceite incoloro, MS: 224 (M⁺).

20

Intermedio 39**2-Fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzaldehído**

25

A una solución de 2-fluoro-4-hidroxibenzaldehído (1,00 g, 7,14 mmol) en N,N-dimetilformamida (6 ml) se añadieron carbonato de potasio (1,48 g, 10,7 mmol) y trifluorometanosulfonato de 2,2,2-trifluoroetilo (1,99 g, 8,56 mmol) a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se calentó a 50 °C durante 2 h y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se secó sobre sulfato de sodio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (1,30 g, 80 %). Sólido blanco, MS: 222 (M⁺).

30

Intermedio 40**Ácido 2-(2-terc-butil-4-cianofenoxi)acético**

35

Una mezcla de ácido 2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)acético (CAS-RN 425372-86-7; 453 mg, 1,58 mmol.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (26,2 mg, 47,3 μmol), tris(dibencilidenacetona)dipaladio(0) (14,4 mg, 15,8 μmol), cianuro de zinc (102 mg, 868 μmol), polvo de zinc (4,13 mg, 63,1 μmol) y acetato de zinc (11,6 mg, 63,1 μmol), N,N-dimetilformamida (4,5 ml) y agua (45 μl) se calentó a 180 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas y a continuación, se evaporó a vacío. El residuo se recogió en acetato de etilo, a continuación se eliminó el material insoluble mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo/metanol, seguido de gradiente de diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (64 mg, 22 %). Sólido marrón oscuro. MS: 232,5 (M-H)⁻.

40

Intermedio 41**4-(Hidroximetil)-3-isopropilbenzonitrilo**Etapa 1: trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-isopropilfenilo

A una solución de piridina (895 mg, 11,3 mmol) en diclorometano (70 ml) se le añadió anhídrido trifluorometanosulfónico (2,93 g, 10,4 mmol) a 0 °C; a continuación, después de 10 min, se añadió gota a gota una solución de 4-hidroxi-3-isopropilbenzonitrilo (CAS-RN 46057-54-9; 1,52 g, 9,43 mmol) en diclorometano (40 ml) a la suspensión blanca que se había formado. Se retiró el baño de hielo; a continuación, después de 75 min, la mezcla de reacción se repartió entre diclorometano y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/diclorometano) produjo el compuesto del título (2,63 g, 95 %). Líquido amarillo, MS: 292,1 (M-H)⁻.

Etapa 2: 4-ciano-2-isopropilbenzoato de metilo

Una solución de trifluorometanosulfonato de 4-ciano-2-isopropilfenilo (2,62 g, 8,93 mmol), trietilamina (2,26 g, 22,3 mmol) y complejo en diclorometano de bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (365 mg, 447 μmol) se agitó durante 20 h bajo una atmósfera de monóxido de carbono (50 bar) a 110 °C. Después de enfriar, la mezcla de reacción se evaporó y el residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; diclorometano/heptano 1:1) para producir el compuesto del título (1,40 g, 77 %). Aceite amarillo claro, MS: 218,5 (M+H)⁺.

Etapa 3: 4-(hidroximetil)-3-isopropilbenzonitrilo

Se añadió solución de borohidruro de litio (2 M en tetrahidrofurano, 9,06 ml, 18,1 mmol) a temperatura ambiente a una solución de 4-ciano-2-isopropilbenzoato de metilo (1,227 g, 6,04 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml). La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 1 h y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución ac. de amoníaco al 25 % 95:5:0,25) dio el compuesto del título (802 mg, 76 %). Aceite amarillo claro, MS: 176,2 (M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 41, reemplazando el 4-hidroxi-3-isopropilbenzonitrilo por el fenol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
41.1	4-(hidroximetil)-5-isopropil-2-metilbenzonitrilo	4-hidroxi-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo (CAS-RN 858026-56-9)	190,3 (M+H) ⁺
41.2	3-etoxi-4-(hidroximetil)benzonitrilo	3-etoxi-4-hidroxi-benzonitrilo (CAS-RN 60758-79-4)	177 (M) ⁺

Intermedio 42**Ácido 3-(4-ciano-2-isopropilfenil)propanoico**

Se añadió trietilamina (1,22 g, 12,1 mmol) gota a gota a ácido fórmico (1,36 g, 29,6 mmol) a 0 °C. Esta mezcla se añadió a 4-formil-3-isopropilbenzonitrilo (190 mg, 1,1 mmol) y 2,2-dimetil-1,3-dioxan-4,6-diona (158 mg, 1,1 mmol). La solución se agitó a temperatura ambiente durante 3 h; a continuación, se vertió sobre agua con hielo, se acidificó con solución ac. 4 M de ácido clorhídrico y se extrajo con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar 4-[(2,2-dimetil-4,6-dioxo-1,3-dioxan-5-il)metil]-3-isopropil-benzonitrilo en bruto (334 mg) como una espuma de color amarillo claro, MS: 302,4 (M+H)⁺. Este producto se disolvió en acetonitrilo/agua 100:1 (2 ml) y se calentó a 100 °C durante 30 min bajo irradiación de microondas; a continuación, se concentró a vacío. El residuo se repartió entre solución 2 M de ácido clorhídrico y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (240 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Aceite amarillo, MS: 216,3 (M+H)⁺.

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 42, reemplazando el 4-formil-3-isopropilbenzonitrilo por el aldehído apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Fenol	MS, m/e
42.1	ácido 3-(4-ciano-2-isopropil-5-metilfenil)propanoico	4-formil-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo (intermedio 22.2)	230,2 (M-H) ⁻

Intermedio 43

Ácido 6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílicoEtapa 1: 6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxilato de metilo

5 Una solución de 5-bromo-6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1242336-69-1; 492 mg, 2,28 mmol), trietilamina (576 mg, 5,69 mmol) y complejo en diclorometano de 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno-dicloruro de paladio(II) (74,4 mg, 91,1 µmol) en metanol (6 ml) se agitó a 110 °C bajo una atmósfera de monóxido de carbono (70 bar) durante 18 h. Después de enfriar, el material insoluble se separó mediante filtración a través de tierra de diatomeas. El filtrado se evaporó y se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano/metanol) para producir el compuesto del título (281 mg, 63 %). Sólido rojo claro, MS: 194,2 (M-H)⁻.

Etapa 2: ácido 6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico

15 A una solución de 6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxilato de metilo (276 mg, 1,41 mmol) en tetrahidrofurano (3 ml) y metanol (1,5 ml) se añadió solución ac. 1 M de hidróxido de litio en agua (4,24 ml, 4,24 mmol). Después de 5 h, la mayoría de los disolventes orgánicos se eliminaron por concentración bajo presión reducida y a continuación, la solución acuosa se acidificó con solución ac. 1 M de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (266 mg, 100 %). Sólido blanquecino, MS: 180,2 (M-H)⁻.

20 Los siguientes intermedios se produjeron de acuerdo con el intermedio 43, reemplazando el 5-bromo-6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
43.1	ácido 7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (intermedio 44)	180,2 (M-H) ⁻
43.2	ácido 4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (intermedio 44.1)	180,2 (M-H) ⁻
43.3	ácido 4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-4-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1372795-26-0)	176,2 (M-H) ⁻
43.4	ácido 6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-6-(trifluorometil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 157590-65-3)	230,1 (M-H) ⁻
43.5	ácido 4-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-4-cloro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1388044-33-4)	196,2 (M-H) ⁻
43.6	ácido 6-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	5-bromo-6-metil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (CAS-RN 1388070-91-4)	176,4 (M-H) ⁻

Ejemplo 44

25

5-Bromo-7-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

30 Una solución de nitrito de sodio (185 mg, 2,68 mmol) en agua (0,5 ml) se añadió gota a gota a temperatura ambiente a una solución de 5-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina (500 mg, 2,44 mmol) en agua (5 ml) y ácido acético (1,8 ml). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 1 h; a continuación, se calentó a 85 °C durante otra hora y, a continuación, se repartió entre agua y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (498 mg, 94 %). Sólido marrón claro, MS: 214,1 (M-H)⁻.

35 El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 44, reemplazando el 5-bromo-6-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
44.1	5-bromo-4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol	4-bromo-3-fluorobenceno-1,2-diamina	214,1 (M-H) ⁻

Intermedio 45

40

Ácido 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxílicoEtapa 1: 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de metilo

45 Una solución de nitrito de sodio (413 mg, 5,99 mmol) en agua (1,5 ml) se añadió gota a gota a 0 °C a una solución de 4,5-diaminopicolinato de metilo (CAS-RN 850689-13-3; 910 mg, 5,44 mmol) en agua (10 ml) y ácido acético (2 ml) a 0 °C; a continuación, después de 1 h, se añadió ácido acético (2 ml) a la suspensión formada. La mezcla de reacción se agitó durante 1 h a 85 °C y se filtró en caliente. El precipitado se trituró en metanol para producir el compuesto del título (758 mg, 78 %). Sólido rojo, MS: 177,2 (M-H)⁻.

Etapa 2: ácido 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxílico

5 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 43, etapa 2 a partir del 3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carboxilato de etilo. Sólido marrón claro, MS: 163,1 (M-H)⁻.

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 45, reemplazando el 4,5-diaminopicolinato de metilo por el material de partida apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Material de partida	MS, m/e
45.1	ácido 4-metoxi-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico	3,4-diamino-2-metoxi-benzoato de metilo (CAS-RN 538372-37-1)	192,3 (M-H) ⁻

10

Intermedio 46**3-Ciclobutoxi-4-(hidroximetil)benzoniitrilo**

15

Etapa 1: ácido 4-ciano-2-ciclobutoxibenzoico

20

A una suspensión de hidruro de sodio (dispersión al 60 % en aceite mineral, 545 mg, 13,6 mmol) en N,N-dimetilformamida (20 ml) se añadió ciclobutanol (1,05 g, 13,9 mmol) gota a gota por debajo de 30 °C. La solución transparente obtenida se agitó durante 2 h, a continuación se añadió gota a gota una solución de ácido 4-ciano-2-fluorobenzoico (1,00 g, 6,06 mmol) en N,N-dimetilformamida (15 ml) por debajo de 35 °C. La suspensión amarilla clara se agitó durante 66 h a temperatura ambiente y, a continuación, se repartió entre agua y heptano. La fase acuosa se separó y se acidificó a pH 2,5 con solución ac. 3 M de ácido clorhídrico. El precipitado se recogió mediante filtración, se lavó con agua y se secó para dar el compuesto del título (1,03 g, 79 %). Espuma blanca, MS: 216,2 (M-H)⁻.

25

Etapa 2: 3-ciclobutoxi-4-(hidroximetil)benzoniitrilo

30

Se añadió complejo borano-dimetilsulfuro (429 mg, 5,64 mmol) a 0 °C a una solución de ácido 4-ciano-2-ciclobutoxibenzoico (613 mg, 2,82 mmol) en tetrahidrofurano (8 ml). Después de 30 min, se retiró el baño de hielo; a continuación, después de 3 h, la reacción se detuvo al añadir agua cuidadosamente. La mezcla de reacción se extrajo con acetato de etilo, la fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; diclorometano) dio el compuesto del título (452 mg, 79 %). Sólido blanco, MS: 203 (M⁺).

35

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 46, reemplazando el ciclobutanol por el alcohol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Alcohol	MS, m/e
46.1	4-(hidroximetil)-3-isopropoxibenzonitrilo	2-propanol	191 (M) ⁺

40

Intermedio 47**(4-Cloro-2-etoxi-5-fluorofenil)metanol**Etapa 1: 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo

45

A una solución de 4-cloro-2,5-difluorobenzoato de metilo (CAS-RN 1214361-01-9; 848 mg, 4,11 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió una solución de etóxido de sodio recién preparada (94,4 mg/4,11 mmol de sodio en 2 ml de etanol) a 0 °C. Se dejó que la mezcla de reacción alcanzara temperatura ambiente durante 30 min y, a continuación, se repartió entre acetato de etilo y solución 1 M de ácido clorhídrico. La fase orgánica se lavó agua y con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/acetato de etilo) dio el compuesto del título (484 mg, 48 %) y 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobenzoato de metilo (192 mg, 20 %). Sólido blanco, MS: 247,2 (M+H)⁺.

50

Etapa 2: (4-cloro-2-etoxi-5-fluorofenil)metanol

55

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 41, etapa 3 a partir del 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo. Sólido blanco, MS: 204 (M⁺).

El siguiente intermedio se produjo de acuerdo con el intermedio 47, reemplazando el clorhidrato del 4-cloro-2,5-difluorobenzoato de metilo y el etanol por el éster y el alcohol apropiados, respectivamente.

N.º	Nombre sistemático	Éster	Alcohol	MS, m/e
47.1	4-(hidroximetil)-3-(2,2,2-trifluoroetoxi)benzonitrilo	4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo	2,2,2-trifluoroetanol	231 (M) ⁺

Intermedio 48**5 4-(Hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo**Etapa 1: 4-ciano-2-(metiltio)benzoato de metilo

10 A una solución de 4-ciano-2-fluorobenzoato de metilo (500 mg, 2,79 mmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se añadió tiometóxido de sodio (293 mg, 4,19 mmol, 1,5 equiv.) a 0 °C. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió 3 veces entre solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para proporcionar el compuesto del título (434 mg, 75 %). Sólido blanco, MS: 207 (M⁺).

15 Etapa 2: 4-ciano-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo

20 A una solución de 4-ciano-2-(metiltio)benzoato de metilo (420 mg, 2,03 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió una suspensión de ácido 3-cloroperoxisbenzoico (1,82 g, 8,11 mmol) en diclorometano (15 ml) en porciones a 0 °C. La mezcla de reacción se agitó a 0 °C durante 45 min y a temperatura ambiente durante 45 min; a continuación, se repartió entre diclorometano y solución 1 M de sulfato de sodio. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en heptano/acetato de etilo 7:3 para dar el compuesto del título (453 g, 93 %). Sólido blanco, MS: 239 (M⁺).

25 Etapa 3: 4-(hidroximetil)-3-(metilsulfonyl)benzonitrilo

30 Una solución de cloruro de calcio (390 mg, 3,51 mmol) en etanol (10 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-ciano-2-(metilsulfonyl)benzoato de metilo (420 mg, 1,76 mmol) en tetrahidrofurano (10 ml). A continuación, se añadió borohidruro de sodio (266 mg, 7,02 mmol) en porciones durante 20 min. Después de 2 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, diclorometano/etanol 19:1) dio el compuesto del título (123 mg, 33 %). Sólido blanco, MS: 211 (M⁺).

Intermedio 49**35 5-Etoxi-2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo**Etapa 1: 4-bromo-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo

40 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 47, etapa 1 a partir del 4-bromo-2,5-difluorobenzoato de metilo (CAS-RN 1193162-21-8). Sólido blanco, MS: 290 (M⁺).

Etapa 2: 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo

45 Una mezcla de 4-bromo-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo (50 mg, 172 µmol), cianuro de zinc (11,1 mg, 94,5 µmol), polvo de zinc (0,4 mg, 7 µmol, 0,04 equiv.), acetato de zinc (1,3 mg, 7 µmol, 0,04 equiv.), 1,1'-bis(difenilfosfino)ferroceno (2,9 mg, 5,2 µmol) y tris(dibencilidenacetona) dipaladio(0) (1,6 mg, 1,8 µmol) en N,N-dimetilformamida (500 µl) y agua (5 µl) se calentó a 120 °C durante 15 min bajo irradiación de microondas; a continuación, el material insoluble se eliminó mediante filtración a través de tierra de diatomeas y se evaporó el filtrado. El residuo se purificó por cromatografía (gel de sílice; gradiente de heptano/diclorometano) para producir el compuesto del título (41 mg, cuant.). Sólido blanco. MS: 237 (M⁺).

Etapa 3: 5-etoxi-2-fluoro-4-(hidroximetil)benzonitrilo

55 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 41, etapa 3 a partir del 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobenzoato de etilo. Sólido blanco. MS: 195 (M⁺).

Ejemplo A

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

Por comprimido

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

5

Ejemplo B

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

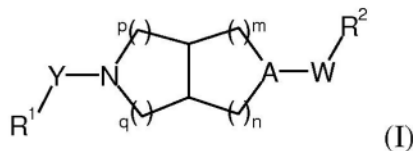
10

Por cápsula

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

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

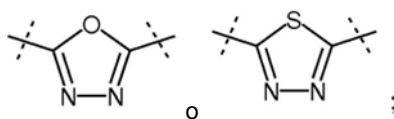


5

en la que

10 R¹ es alquilo, haloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, quinolilo, quinolinilo sustituido, isoquinolilo, isoquinolinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido en el que cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinilalquenilo sustituido, piridinilalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰;

20



Y es -OC(O)-, -NR⁷C(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-;

25

A es -N- o CR⁵-;

W es -O-, -S-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-;

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo y cicloalquilo;

30

R⁵, R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H, alquilo y cicloalquilo;

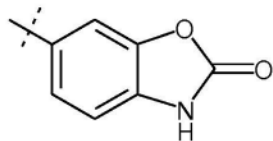
35

R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, pirrolilo, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo, pirrolidinilo sustituido, tetrahidrofurano, tetrahidrofurano sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilcarbonilo, haloalquilcarbonilo, cicloalquilcarbonilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, en los que aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno por uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo, y en los que fenilo sustituido, pirrolilo sustituido, pirrolidinilo sustituido, tetrahidrofurano sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos por entre uno y tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi;

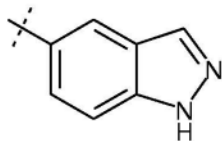
45

m, n, p y q se seleccionan independientemente de 1 o 2;

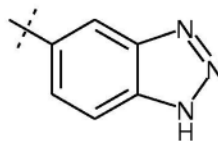
R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI y AJ;



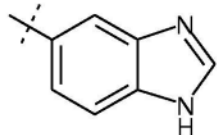
B



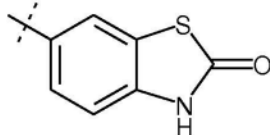
C



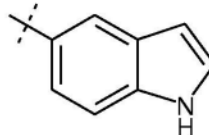
D



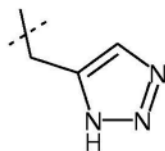
E



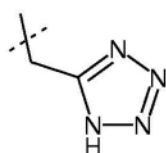
F



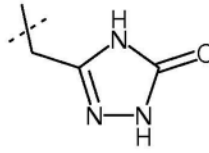
G



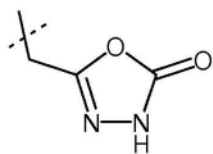
H



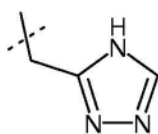
I



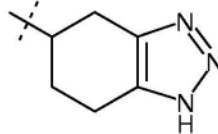
J



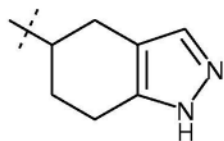
K



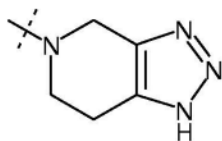
L



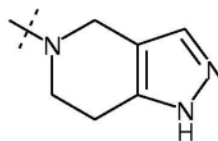
M



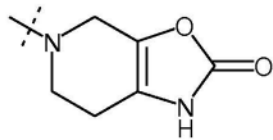
N



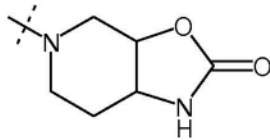
O



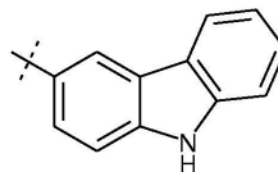
P



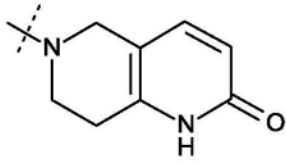
Q



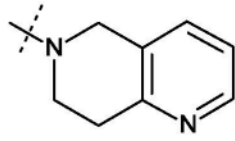
R



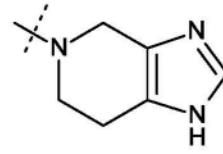
S



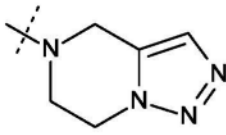
T



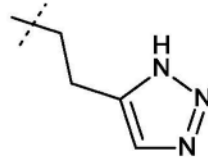
U



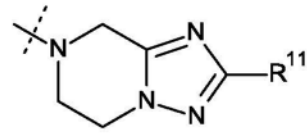
V



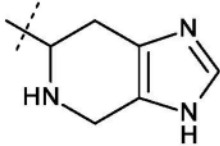
X



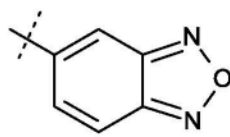
Z



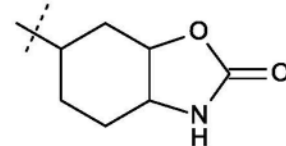
AA



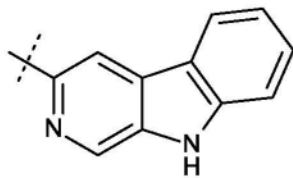
AB



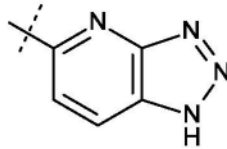
AC



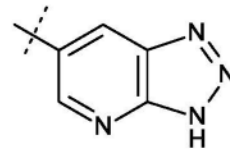
AD



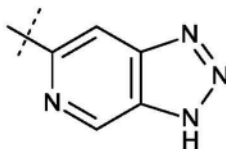
AE



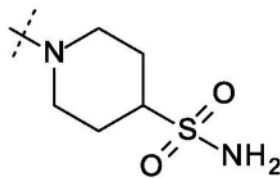
AF



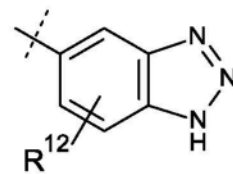
AG



AH



AI



AJ

R¹¹ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

5

R¹² es alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

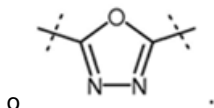
y sales farmacéuticamente aceptables.

10

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo

sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinialquenilo sustituido, naftilo, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido o 1H-indol-2-ilo sustituido, en los que cicloalquilalquilo sustituido, piperazinilo sustituido, piperidinilo sustituido, indaniloxialquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridinialquenilo sustituido, naftilo sustituido, quinolinilo sustituido, isoquinolinilo sustituido y 1H-indol-2-ilo sustituido están sustituidos por R⁸, R⁹ y R¹⁰.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que Y es -OC(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-



4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que A es -N-.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que W es -O-, -NR⁶-, -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR⁶- o -CR³R⁴-.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2 a 5, en el que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, G, H, M, O, P, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH y AI.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R⁸, R⁹ y R¹⁰ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, hidroxialquilo, alcoxi, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, fenilo, piridinilo, halógeno, ciano, haloalquilsulfanilo, haloalquilsulfinito, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, pirrolilo sustituido con un alquilo, pirrolidinilo, tetrahidrofuranilo, alquilcarbonilo, y aminosulfonilo sustituido en el átomo de nitrógeno por entre uno y dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y cicloalquilcarbonilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de

(E)-1-[(3aS,8aR)-2-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;

6-((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;

(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(9H-pirido[3,4-b]indol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(1H-indol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(9H-carbazol-3-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(1H-indazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d]imidazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

cis-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(1H-benzotriazol-5-il)-((3aS,6aR)-5-[2-(3-cloro-fenil)-etanosulfonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)metanona;

(3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)-2,2-dimetilpropan-1-ona;
- 5 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (3aSR,6SR,7aSR)-6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil]octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrobenzooxazol-2-ona;
- 10 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(benzo[c][1,2,5]oxadiazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-prop-2-en-1-ona;
- 20 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxifenil)prop-2-en-1-ona
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropilfenil)prop-2-en-1-ona;
- 25 trans-2-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 30 6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxifenil)acriloil]octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2-carbonil)-3H-benzooxazol-2-ona;
- (3aR,5s,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 35 (3aR,5r,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-iloxi)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 (3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-carboxílico;
- 45 (3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 60 éster 3-metanosulfonil-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 cis-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,7aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-

- c]piridin-2-carboxílico;
- 5 trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 10 éster 1-(3-clorofenil)ciclopropílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster biciclo[4.1.0]hept-7-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster adamantan-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 1-fluoro-ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster 2-adamantan-2-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-adamantan-1-iletílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 éster adamantan-1-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster ciclohexilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-metoxietil)bencílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 3-(2,2,2-trifluoro-1-hidroxietil)bencílico del ácido cis-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 2-ciclohexiletilo;
- 40 éster 3-fluoro-5-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-cianobencilo;
- 45 éster 3-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-fluoro-5-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 3-cloro-5-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 4-fluoro-3-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-ciano-5-fluorobencilo;
- 60 (3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3-cloro-5-metoxibencilo;
- 65 éster (1S,4R)-3-metil-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

- éster (1R,4S)-1-biciclo[2.2.1]hept-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aR,5s,6aS)-5-[(3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopenta[c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,6aR)-5-[(1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)carbamoil]hexahidrociclopirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 (3aR,5r,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilamino)hexahidrociclopenta[c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-((1H-benzodimidazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 20 1-((3aR,6aS)-5-((1H-benzod[1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)propan-1-ona;
- (3aR,6aS)-5-((1H-indazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 25 (3aR,6aS)-5-((2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 6-(((3aR,6aS)-5-(3-(3,5-diclorofenil)propanoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzodioxazol-2(3H)-ona;
- 30 4-((E)-3-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-oxo-propenil)-benzonitrilo;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 35 (3aR,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-ilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-pirazolo[4,3-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 cis-5-((3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2(1H)-ona;
- 50 6-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-5,6,7,8-tetrahidro-1H-[1,6]naftiridin-2-ona;
- (3aR,7aR) 5-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- 55 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(7,8-dihidro-5H-[1,6]naftiridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-1-[(3aS,8aR)-2-(2-trifluorometil-5,6-dihidro-8H-[1,2,4]triazolo[1,5-a]pirazin-7-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-prop-2-en-1-ona;
- 60 (1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(3-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- 65 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-

- carboxamida;
- 5 (1H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 10 (4H-[1,2,4]triazol-3-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(6,7-dihidro-4H-[1,2,3]triazolo[1,5-a]pirazin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-[(3aS,8aR)-2-(1,4,6,7-tetrahidro-imidazo[4,5-c]piridin-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 20 (3H-[1,2,3]triazol-4-ilmetil)amida del ácido (3aS,8aR)-6-[3-(3-cloro-fenil)-2,2-dimetil-propionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;
- (3aR,8aS)-N-(2-(1H-1,2,3-triazol-5-il)etil)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 25 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aR,7aS)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- 30 éster 3,5-diclorobencílico del ácido (3aS,7aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;
- (+)-trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 35 (-)-trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (-)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 (+)-trans-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridin-2(3H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 45 (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-(trans-2-[5-(4-cloro-fenil)-[1,3,4]oxadiazol-2-il]octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il)metanona;
- (E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(5-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (E)-1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 1-[(3aR,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-5-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 60 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aS)-5-(6-cloro-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-trifluorometilsulfonil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 65 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona;

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-p-tolilprop-2-en-1-ona;
- 5 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-N,N-dimetilbencenosulfonamida;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxifenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzonitrilo;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 20 1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-fenilprop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 30 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-3-il)prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-clorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(4-clorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzonitrilo;
- (E)-1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 (-)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (+)-(E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 65 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(piridin-4-il)prop-2-en-1-ona;

- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-difluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3,4-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-((3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il)-3-(4-difluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 4-((E)-3-((3aS,7aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il)-3-oxo-propenil)benzoni-trilo;
- 15 4-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzoni-trilo;
- 4-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-oxoprop-1-enil)-3-fluorobenzoni-trilo;
- 20 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-difluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-[cis-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 3-((E)-3-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-oxoprop-1-enil)benzoni-trilo;
- 30 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 35 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-cloro-2-fluorofenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(3,5-diclorofenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 (E)-1-((3aR,6aS)-5-(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- (E)-1-((3aS,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(3-cloro-5-metanosulfonil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(3,5-dimetoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 55 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(3-cloro-5-metoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 3-((E)-3-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-oxo-propenil)-5-cloro-benzoni-trilo;
- 65 (E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il)-3-(3-metoxi-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;

- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 5 1-[(3aR,6aR)-5-(1,4,6,7-tetrahidro-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- (3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- 10 (3aR,7aR)-5-[(3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)propionil]hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-hexahidrooxazolo[5,4-c]piridin-2-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-prop-2-en-1-ona;
- 15 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-fenil-propan-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 20 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- (3aR,6aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-5-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxamida;
- 25 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-((E)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)acriloil)-N-metiloctahidropirrolo[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-trifluorometil-piridin-3-il)propan-1-ona;
- 30 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- 35 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-bifenil-4-il-propan-1-ona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 40 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(metilsulfonyl)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 45 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometiltio)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 50 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-2-(3-(trifluorometoxi)fenoxi)etanona;
- 55 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 60 (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3-cloro-5-trifluorometoxi-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 65

- (E)-1-[trans-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-2-il]-3-(3,5-dicloro-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)prop-2-en-1-ona;
- 5 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 10 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 15 (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-3-metil-fenoxi)etanona;
- 20 1-[(3aS,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-metil-fenoxi)etanona;
- (E)-1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)prop-2-en-1-ona;
- 25 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometilsulfinil)fenil)prop-2-en-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 30 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-N-metil-6-(3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-5-il)metil)-6-(3-(3-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)-N-metiloctahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 35 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-difluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 40 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-fluoro-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 45 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-metil-4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-fluoro-4-metoxifenil)propan-1-ona;
- 50 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-(2-isopropil-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-trifluorometil-piridin-2-il)propan-1-ona;
- 55 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(5-fenil-piridin-2-il)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-4-il-fenil)propan-1-ona;
- 60 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-3-il-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-piridin-2-il-fenil)propan-1-ona;
- 65 [2-(3H-[1,2,3]triazol-4-il)etil]amida del ácido (3aS,8aR)-6-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)propionil]octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxílico;

clorhidrato de (E)-3-[4-(trifluoro-metoxi)fenil]-1-[(3aS,8aR)-2-((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-imidazo[4,5-c]piridin-6-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]prop-2-en-1-ona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

5

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de éster etílico 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;

10 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;

1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-2-(4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;

15 (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propenona;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

20 (E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)prop-2-en-1-ona;

(E)-1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)prop-2-en-1-ona;

25

éster 4-fluoro-2-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;

30 éster 2-ciclopropil-4-trifluorometilbencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;

35 éster 2-metoxi-4-trifluorometoxibencílico del ácido trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-carboxílico;

4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxo-etoxi]-3-trifluorometil-benzonitrilo;

40 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-[4-metil-2-(1-metil-pirrolidin-3-il)fenoxi]etanona;

45

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-cloro-4-fluoro-fenoxi)etanona;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-cloro-4-(trifluorometil)fenoxi)etanona;

50

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(6-isopropil-3,3-dimetil-2,3-dihidro-1H-inden-5-iloxi)etanona;

55 éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;

1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(5-cloro-2-(trifluorometil)fenoxi)etanona;

60 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona;

4-[2-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-2-oxoetoxi]-3-propan-2-il-benzonitrilo;

65

1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-[3-fluoro-4-(2,2,2-

- trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona;
- 1-[(3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-il]-3-[2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)fenil]propan-1-ona;
- 5 éster 3-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 10 éster 2-fluoro-4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 15 éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,8aR)-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6-carboxílico;
- 20 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 25 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 7-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 40 éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-cloro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-trifluorometil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 6-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metil-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(4-fluoro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 50 (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-5-(4-fluoro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona;
- 6-[(3aR,6aR)-2-[3-[4-(trifluorometoxi)fenil]propanoil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-5-carbonil]-3H-1,3-benzoxazol-2-ona;
- 55 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-oxo-2,3-dihidro-benzooxazol-6-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 éster 4-cianobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-(1,1,2,2-tetrafluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 éster 4-difluorometoxi-3-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

- éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-difluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-[1,2,3]triazolo[4,5-b]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 5-trifluorometoxi-piridin-2-ilmetílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster 4-ciano-2-etoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 3-fluoro-4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 4-ciano-2-isopropilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 40 éster 4-ciano-2-isopropil-5-metilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1,4,6,7-tetrahidro[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 65 éster 4-ciano-2-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

- éster 4-ciano-2-etoxi-5-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-metoxi-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-ciclobutoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 4-ciano-2-isopropoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-(2,2,2-trifluoroetoxi)bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 4-cloro-2-etoxi-5-fluorobencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (E)-1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propanona;
- éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-piperidin-1-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(6-fenil-piridin-3-il)propan-1-ona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-trifluorometil-fenoxi)etanona;
- 30 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(bifenil-2-iloxi)etanona;
- (E)-1-[(3aS,6aS)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propanona;
- 35 1-((3aR,6aR)-5-((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-(1H)-il)-3-(4-trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-cloro-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 40 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-pirrol-1-il-fenoxi)etanona;
- 4-2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi-3-metoxi-benzonitrilo;
- 45 4-2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi-benzonitrilo;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-fenoxi-etanona;
- 2-2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi-5-trifluorometoxi-benzonitrilo;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-2-(2-isopropil-5-metilfenoxi)etanona;
- 55 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(6-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 1-[trans-2-(1H-benzotriazol-5-ilmetil)octahidropirrol[3,4-c]piridin-5-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(3-cloro-5-trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 65

- 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-metoxi-2-(trifluorometil)fenil)propan-1-ona;
- 5 1-((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrolo[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(2-ciclopropilfenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[3-metoxi-5-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 10 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-bromo-4-trifluorometoxi-fenoxi)etanona;
- 15 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi]-3-isopropil-benzonitrilo;
- 20 2-(2-acetil-fenoxi)-1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]etanona;
- 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi]-5-isopropil-2-metil-benzonitrilo;
- 25 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4-metoxi-naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxo-etoxi]-3-etoxi-benzonitrilo;
- 30 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-fenoxi)etanona;
- 35 [(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-il-metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;
- 40 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aS,6aS)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[2-(tetrahidrofuran-2-il)fenoxi]etanona;
- 45 (1H-benzotriazol-5-il)-[(3aR,6aR)-5-(4-metoxi-naftalen-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butyl-fenoxi)etanona;
- [(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-[trans-4-(4-cloro-fenil)ciclohexil]metanona;
- 50 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(3-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(2-fluoro-4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;
- 55 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-piridin-3-ilfenoxi)etanona;
- 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-2-metil-5-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 60 4-[3-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-oxopropil]-3-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 65 [(3aR,6aR)-5-[1-(4-clorofenil)piperidin-4-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-(1H-benzotriazol-5-il)metanona;

- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxinaftalen-2-il)metanona;
- 5 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(4-propan-2-iloxiquinolin-2-il)metanona;
- 1-[(3aR,6aR)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-3-[2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil]propan-1-ona;
- 10 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-2-metil-5-propan-2-ilbenzonitrilo;
- 15 [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-(2,2,2-trifluoroetoxi)isoquinolin-3-il]metanona;
- 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona;
- 20 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-bromo-2-terc-butilfenoxi)etanona;
- 4-[2-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo;
- 25 4-[2-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-oxoetoxi]-3-terc-butilbenzonitrilo;
- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-[1-metil-5-(trifluorometoxi)indol-2-il]metanona;
- 30 1-[(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-[4-(trifluorometoxi)fenoxi]etanona;
- [(3aS,6aS)-5-[(5R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzotriazol-5-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-(1-etoxiisoquinolin-3-il)metanona;
- 35 1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(2-terc-butil-4-metoxifenoxi)etanona;
- 40 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-etoxiquinolin-2-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(4-(2,2,2-trifluoroetoxi)quinolin-2-il)metanona;
- 45 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-ciclobutoxi-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- 50 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-bromo-6-(2-metoxietoxi)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-bromo-6-(ciclopropilmetoxi)piridin-3-il)metanona;
- 55 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(2,2,2-trifluoroetoxi)piridin-3-il)metanona;
- 60 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(2,2,2-trifluoroetoxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperidin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il}metanona;
- (1H-benzotriazol-5-il)-{(3aS,6aS)-5-[4-(4-cloro-fenil)piperazin-1-carbonil]hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-il}metanona;
- 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, seleccionado de

trans-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

5 trans-2-(2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbonil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridin-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

éster 3-cloro-5-metanosulfonilbencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

10

éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

15

(E)-1-((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;

1-((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona;

20

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona;

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometil-fenil)propan-1-ona;

25

1-[(3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-2-(4-cloro-2-isopropil-5-metil-fenoxi)etanona;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

30

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o 9, seleccionado de

1-[(3aR,6aR)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-il]-3-(4-trifluorometoxi-fenil)propan-1-ona,

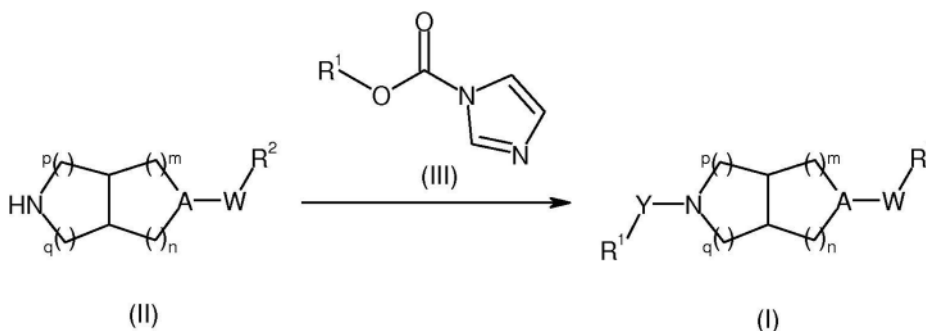
éster 4-trifluorometoxibencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1H-benzotriazol-5-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico

35

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40

12. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III), en la que R¹, R², A, W, m, n, p y q son como se define anteriormente, Y es -OC(O)-.



45

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

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

50

15. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11 para el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos.