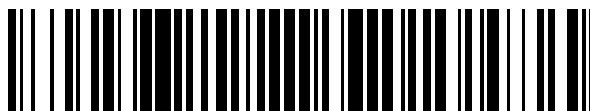


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 753 549**

51 Int. Cl.:

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/55 (2006.01)

A61P 3/00 (2006.01)

A61P 1/16 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **23.03.2015 PCT/EP2015/056032**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144605**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.03.2015 E 15711203 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.09.2019 EP 3122750**

54 Título: **Compuestos bicíclicos como inhibidores de la producción de autotaxina (ATX) y ácido lisofosfatídico (LPA)**

30 Prioridad:

26.03.2014 EP 14161760

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

13.04.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**DI GIORGIO, PATRICK;
HERT, JÉRÔME;
HUNZIKER, DANIEL;
KUEHNE, HOLGER;
MATTEI, PATRIZIO y
RUDOLPH, MARKUS**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 753 549 T3

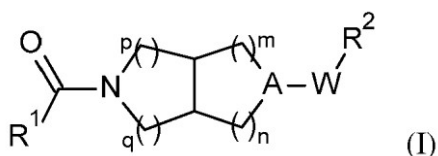
Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar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

Compuestos bicíclicos como inhibidores de la producción de autotaxina (ATX) y ácido lisofosfatídico (LPA)

5 La presente invención se refiere a compuestos orgánicos útiles para tratamiento o profilaxis en un mamífero y, en particular, a inhibidores de 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)



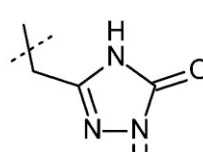
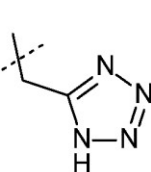
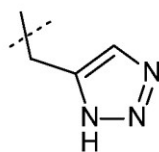
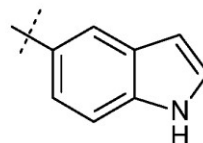
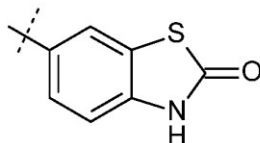
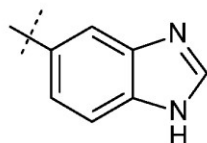
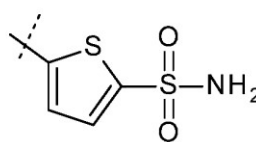
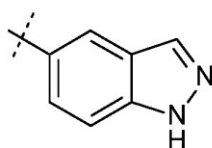
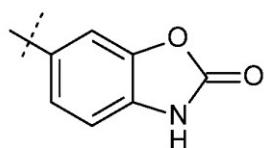
en la que

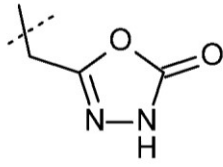
20 R¹ es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en la que fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R³, R⁴ y R⁵;

A es -N- o -CH-;

25 W es -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-;

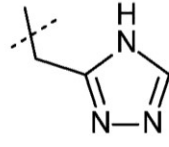
R² se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU y AV;





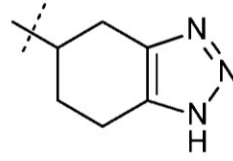
K

,



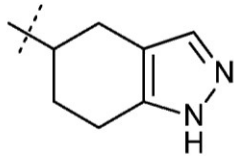
L

,



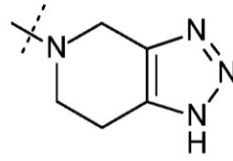
M

,



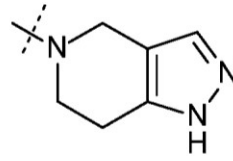
N

,



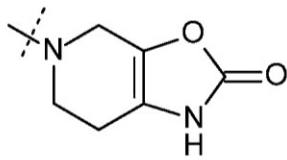
O

,



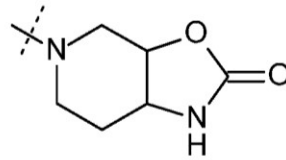
P

,



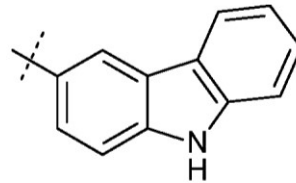
Q

,



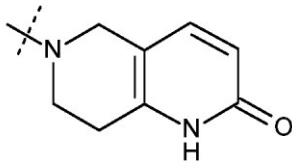
R

,



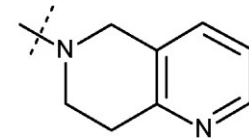
S

,



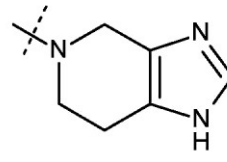
T

,



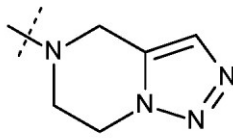
U

,



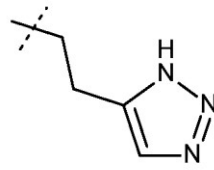
V

,



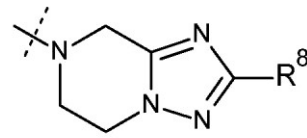
X

,



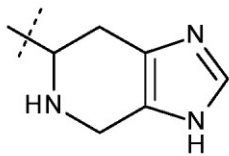
Z

,



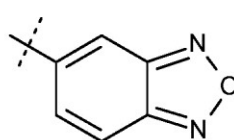
AA

,



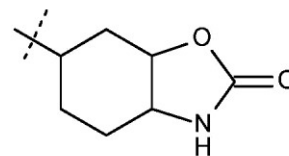
AB

,



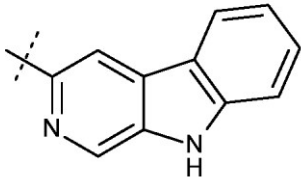
AC

,

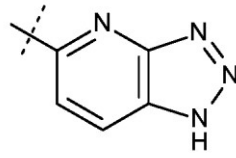


AD

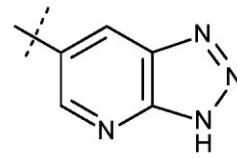
,



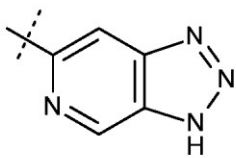
AE



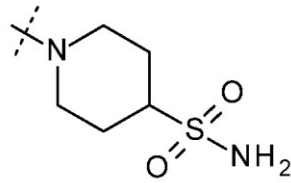
AF



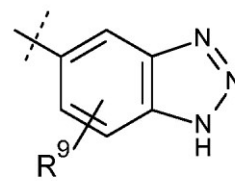
AG



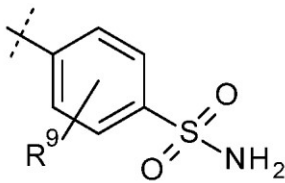
AH



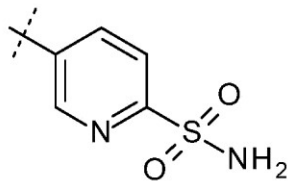
AI



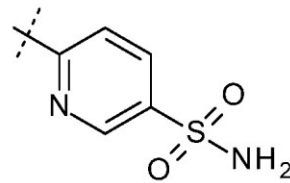
AJ



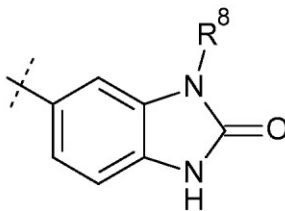
AK



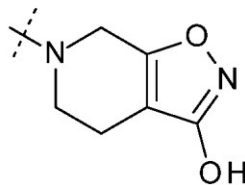
AL



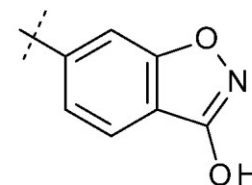
AM



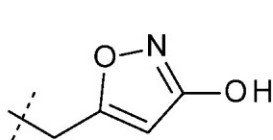
AN



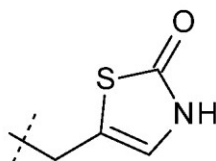
AO



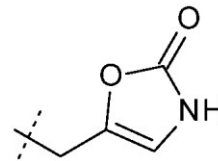
AP



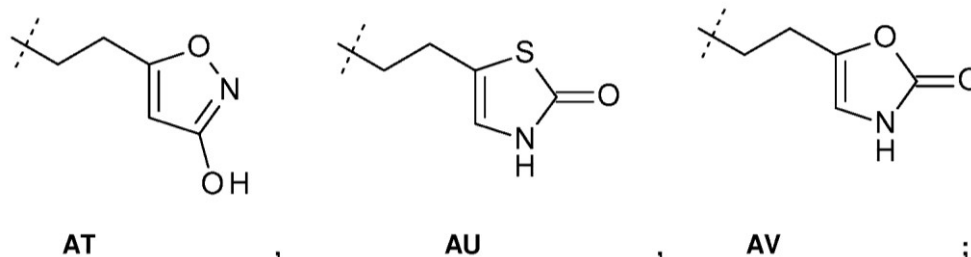
AQ



AR



AS



5 R^3 es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o heterocicloalquilalquilamino sustituido, en la que heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido y heterocicloalquilalquilamino sustituido están sustituidos con R^{11} , R^{12} y R^{13} ;

R^4 y R^5 se seleccionan independientemente de H, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno y ciano;

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

R^6 y R^7 se seleccionan independientemente de H y alquilo;

15 R^8 es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R^9 es H, alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

R^{10} es H o alquilo;

20 R^{11} , R^{12} y R^{13} se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo y ciano;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

25 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 de LPA están bien correlacionados con la actividad de la ATX y, por tanto, se cree que la ATX es una fuente importante de LPA extracelular. Los primeros experimentos con un prototipo de inhibidor de ATX han mostrado que dicho compuesto puede inhibir la actividad de síntesis de 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; incluyendo contracción de las células del músculo liso, activación plaquetaria, proliferación celular, quimiotaxis y otras. El LPA media sus efectos por medio de la señalización a varios receptores acoplados a 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 está implicado 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 ATX y/o incremento de los niveles de LPA, la expresión alterada de receptores de 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. Los documentos WO2010/112124, WO2014/139978 y WO2014/048865 divulgan inhibidores de la autotaxina.

De acuerdo con la invención, los compuestos de fórmula (I) o sus sales 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).

50 Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en el presente documento inhiben la actividad de autotaxina y, por lo tanto, inhiben la producción de LPA y modulan los niveles de LPA y la señalización asociada. Los inhibidores de autotaxina descritos en el presente documento son útiles como agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que participa la actividad ATX y/o la señalización de LPA, está implicada en la etiología o patología de la enfermedad, o está asociada de otro modo con al menos un síntoma de la enfermedad. El eje ATX-LPA se 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.

5 Los objetivos de la presente invención son los compuestos de fórmula (I) y sus sales mencionadas anteriormente, dichos compuestos (I) para su uso como sustancias terapéuticamente activas, un procedimiento para la fabricación de dichos compuestos, composiciones farmacéuticas, medicamentos que contienen dichos compuestos (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables y dichos compuestos o sales para su uso en el tratamiento o profilaxis de trastornos o
10 afecciones que se asocian con la actividad de la ATX y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA), en particular en el tratamiento o profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos.

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.
15

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, *terc*-butilo y pentilo. Grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo.
20

El término "alquilamino" indica un grupo de fórmula $-NH-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alquilamino incluyen metilamino, etilamino, *n*-propilamino, isopropilamino, *n*-butilamino, isobutilamino y *terc*-butilamino.

El término "amino" indica un grupo $-NH_2$.
25

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.
30

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 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.
35

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, ciclopropilbutilo, ciclopropilpropilo, 2-ciclopropilbutilo, 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.
40
45

El término "dialquilamino" indica un grupo de fórmula $-N-R'R''$, en la que R' y R'' son grupos alquilo seleccionados independientemente. Un grupo dialquilamino particular es dimetilamino.
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

Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Un halógeno particular es flúor.
60

El término "heterocicloalquilo" indica un sistema de anillo mono o bicíclico saturado o parcialmente insaturado monovalente de 4 a 9 átomos de anillo, que comprende 1, 2 o 3 heteroátomos de anillo seleccionados de N, O y S, siendo carbonos los átomos de anillo restantes. "Bicíclico" significa que consisten en dos ciclos que tienen dos átomos de anillo en común, es decir, el puente que separa los dos anillos es un enlace sencillo o bien una cadena de uno o dos átomos de anillo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado monocíclico son 4,5-dihidrooxazoliol, oxetanilo,
65

5 azetidino, pirrolidino, 2-oxo-pirrolidin-3-ilo, tetrahidrofuranilo, tetrahidrotienilo, pirazolidinilo, imidazolidinilo, oxazolidinilo, isoxazolidinilo, tiazolidinilo, piperidinilo, tetrahidropiranilo, tetrahidrotiopiranilo, piperazinilo, morfolinilo, tiomorfolinilo, 1,1-dioxo-tiomorfolin-4-ilo, azepanilo, diazepanilo, homopiperazinilo u oxazepanilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo saturado bicíclico son 8-aza-biciclo[3.2.1]octilo, quinuclidinilo, 8-oxa-3-aza-biciclo[3.2.1]octilo, 9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo, 3-oxa-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo o 3-tia-9-aza-biciclo[3.3.1]nonilo. Los ejemplos de heterocicloalquilo parcialmente insaturado son dihidrofurilo, imidazolinilo, dihidrooxazolilo, tetrahidropiridinilo o dihidropiranilo. Ejemplos particulares de grupos heterocicloalquilo son tetrahidropiranilo, tetrahidrofuranilo y oxetanilo.

10 El término "heterocicloalcoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de grupo heterocicloalcoxi incluyen tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi y oxetaniloxi. Un grupo heterocicloalcoxi particular es tetrahidropiraniloxi.

15 El término "heterocicloalquilalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se reemplaza por un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquilalcoxi incluyen tetrahidropiranilmetoxi, tetrahidrofuranilmetoxi, oxetanilmetoxi, tetrahidropiraniletoxi, tetrahidrofuraniletoxi y oxetaniletoxi. Un heterocicloalquilalcoxi particular es tetrahidropiranilmetoxi.

20 El término "heterocicloalquilalquilamino" indica un grupo alquilamino en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilamino se reemplaza por un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos de heterocicloalquilalquilamino incluyen tetrahidropiranilmetilamino, tetrahidrofuranilmetilamino, oxetanilmetilamino, tetrahidropiraniletilamino, tetrahidrofuraniletilamino y oxetaniletilamino.

25 El término "heterocicloalquilamino" indica un grupo de fórmula $-NH-R'$, en la que R' es un grupo heterocicloalquilo. Los ejemplos del grupo heterocicloalquilamino incluyen tetrahidropiranilamino, tetrahidrofuranilamino y oxetanilamino. Un grupo heterocicloalquilamino particular es tetrahidropiranilamino.

30 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 de otro modo. Las sales se forman con ácidos inorgánicos tales como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares, en particular, ácido clorhídrico, y ácidos orgánicos tales como ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido maleico, ácido malónico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico, N-acetilcisteína y similares. Además, estas sales se pueden preparar mediante adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, poliimina y similares. Sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de clorhidrato, sales de ácido metanosulfónico y sales de ácido cítrico.

45 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se pueden convertir de nuevo en los compuestos originales *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloioximetílicos.

50 El término "grupo protector" (GP) 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 convencionalmente asociado con él en química sintética. Los grupos protectores se pueden eliminar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores de amino, grupos protectores de carboxilo o grupos protectores de hidroxilo. Grupos protectores particulares son los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Grupos protectores particulares adicionales son los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmetoxicarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

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

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

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

65 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 tener la configuración "R" o "S".

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

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

R¹ es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R³, R⁴ y R⁵;

15 A es -N- o -CH-;

W es -C(O)-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-;

20 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, AJ, AK en el que R⁹ es H, AL y AM;

25 R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o heterocicloalquilalquilamino sustituido, en el que heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido y heterocicloalquilalquilamino sustituido están sustituidos con R¹¹, R¹² y R¹³;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno y ciano;

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

30 R⁸ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R⁹ es H, alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

35 R¹⁰ es H o alquilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo y ciano;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

40 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 piridinilo sustituido con R³, R⁴ y R⁵.

45 Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido o heterocicloalquilamino sustituido, en el que heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido y heterocicloalquilamino sustituido están sustituidos con R¹¹, R¹² y R¹³.

50 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, oxetaniloxi, tetrahidropiranilmetoxi o tetrahidropiranilamino.

55 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es heterocicloalcoxi sustituido o heterocicloalquilalcoxi sustituido, en el que heterocicloalcoxi sustituido y heterocicloalquilalcoxi sustituido están sustituidos con R¹¹, R¹² y R¹³.

60 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es tetrahidropiraniloxi, tetrahidrofuraniloxi, oxetaniloxi o tetrahidropiranilmetoxi.

Otro modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es heterocicloalquilalcoxi sustituido con R¹¹, R¹² y R¹³.

65 Otro modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R³ es tetrahidropiranilmetoxi.

- La presente invención también se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es dialquilamino, haloalquilo, cicloalquilo o halógeno.
- 5 Otro modo de realización particular de la presente invención se refiere a compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es haloalquilo o cicloalquilo.
- Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R⁴ es cicloalquilo.
- 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 R⁵ es H.
- Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹, R¹² y R¹³ son H.
- 15 Un modo de realización de la presente invención son también compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que A es -N-.
- 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 W es -C(O)-, -C(O)O-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-.
- 20 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que W es -C(O)-.
- Otro modo de realización de la presente invención son 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, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ y AT.
- 25 Un modo de realización particular de la presente invención son 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, M, O, AJ, AK, AL, AM, AN y AO.
- Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo M, AJ, AK, AL y AM.
- 30 Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² se selecciona de los sistemas de anillo M, AJ y AL.
- Otro modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es el sistema de anillo AJ.
- 35 Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que m y n son 1 y p y q son 2.
- Un modo de realización más particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que
- 40 R¹ es piridinilo sustituido con R³, R⁴ y R⁵;
- A es -N-;
- 45 W es -C(O)-;
- R² es el sistema de anillo AJ;
- R³ es heterocicloalquilalcoxi sustituido con R¹¹, R¹² y R¹³;
- 50 R⁴ es cicloalquilo;
- R⁵ es H;
- 55 m y n son 1;
- 60 p y q son 2;
- 65 R⁹ es H;

R¹¹, R¹² y R¹³ son H;

- o sales farmacéuticamente aceptables. Ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)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-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)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-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)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-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)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-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-2-fluorobencenosulfonamida;
- 2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 4-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

- 1-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ona;
- 5 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(2H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona;
- 1-((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona;
- 10 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 4-((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 15 4-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- 5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 20 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 25 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)oxazol-2(3H)-ona;
- 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)tiazol-2(3H)-ona;
- 30 1-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-1-ona;
- ((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 35 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-il)amino)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 40 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-il)oxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 45 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 50 ((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 55 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 60 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 65 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

- 5 ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 5 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 10 6-(((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 10 ((3aS,6aS)-5-(2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 15 ((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 15 4-((3aR,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida;
- 20 ((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 25 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona;
- 25 6-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 30 6-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 6-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 35 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 6-(((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 40 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)oxi)piridin-3-il)metanona;
- 45 ((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- 45 1-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piperidin-4-sulfonamida;
- 50 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- 55 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)metanona;
- 55 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 60 (3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-N-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 60 (3aR,8aR)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de 1H-triazol-4-ilmetilo;
- 65 5-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;

- 5 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 5 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 10 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 10 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
- 15 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 20 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 25 4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 30 4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 35 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 40 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 45 ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)metanona;
- 50 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)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-(tetrahidrofuran-3-iloxi)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)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- Otros ejemplos particulares de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento se seleccionan de
- 60 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

- 2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 5 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 10 5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 15 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 20 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 25 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)metanona;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 40 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 45 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;

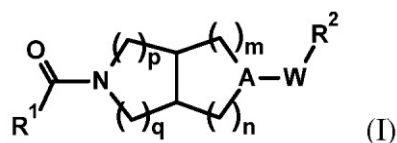
50 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

55 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 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.

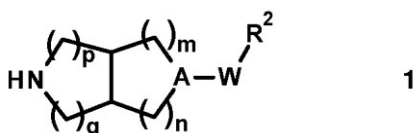
60

La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



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.

5



Por ejemplo, la amina **1** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula $R^1\text{-COOH}$ (**2**) dando lugar a un compuesto de fórmula (I). La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidina 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, diisopropilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

10

15

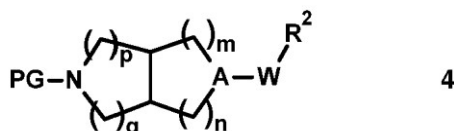
La amina **1** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula $R^1\text{-COCl}$ (**3**) para dar lugar a compuestos de fórmula (I). La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $80\text{ }^\circ\text{C}$.

20

Los ácidos carboxílicos (**2**) y los haluros de acilo (**3**) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

25

Las aminas de fórmula general **1** se sintetizan a partir de precursores adecuadamente protegidos **4**.



Los grupos protectores (PG) adecuados son *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermedios **4** se puede realizar usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

30

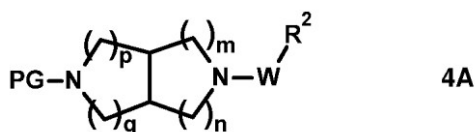
Por ejemplo, en el caso de que PG sea benciloxicarbonilo, la desprotección se puede realizar por hidrogenación a presiones entre 1 bar y 100 bar, en presencia de un catalizador adecuado tal como paladio sobre carbón activado, a temperaturas entre $20\text{ }^\circ\text{C}$ y $150\text{ }^\circ\text{C}$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

35

De forma alternativa, en el caso de que PG sea *tert*-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 $0\text{ }^\circ\text{C}$ y $30\text{ }^\circ\text{C}$.

40

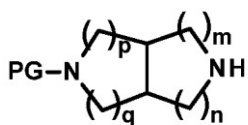
Los intermedios **4**, en los que A es N se representan por la estructura general **4A**.



PG es un grupo protector adecuado, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo.

45

Los intermedios **4A** se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **5** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



5

5 Por ejemplo, **5** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general $X-CR^6R^7-R^2$ (**6**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , dando lugar a **4A**, en el que W es $-CR^6R^7-$. 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.

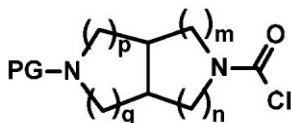
10 De forma alternativa, para los compuestos de fórmula **4A**, en la que W es $-CR^6R^7-$, R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^7 es H, la amina **5** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general $R^6-C(O)-R^2$ (**7**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a **4A**. 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.

15 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **4A**, en la que 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.

20 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^2-SO_2Cl (**9**), dando lugar a compuestos de fórmula **4A**, en la que 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.

25 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (**10A**) dando lugar a compuestos de fórmula **4A**, en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$, o con un isocianato de fórmula R^2-NCO (**11**), dando lugar a compuestos de fórmula **4A**, en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$ y R^{10} es H.

30 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con fosgeno o equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, para proporcionar la N-(clorocarbonil)amina correspondiente de fórmula **12**, que a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula $HN(R^{10})R^2$ (**13**) 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 **4A**, en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$.

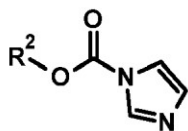


12

40

45 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con fosgeno o un equivalente de 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 **12**, 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, H-AI o H-AO 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 la fórmula **4A**, en la que W es $-C(O)-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO.

50 De forma alternativa, la amina **5** se hace reaccionar con un cloroformiato adecuado de fórmula $R^2-OC(O)-Cl$ (**10B**) o con un éster de imidazol-1-carboxilato (**10C**), dando lugar a compuestos de fórmula **4A**, en la que W es $-C(O)-O-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.



10C

5 Los cloroformiatos **10B** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula R^2-OH , por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno) como se describe en este documento o en la literatura.

Los ésteres de imidazol-1-carboxilato **10C** se pueden preparar a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula R^2-OH , por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol como se describe en el presente documento o en la literatura.

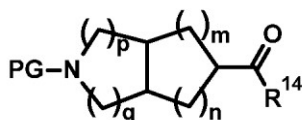
10 Las N-(clorocarbonil)aminas **12** se sintetizan a partir de las aminas **13** correspondientes por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) como se describe en la literatura.

15 Los isocianatos **11** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de fórmula R^2-NH_2 , por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) como se describe en la literatura.

20 Las N-(clorocarbonil)aminas **10A** están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de fórmula $HN(R^{10})R^2$ (**13**), por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) como se describe en el presente documento o en la literatura.

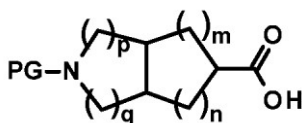
Las aminas **5**, los agentes alquilantes **6**, los aldehídos/cetonas **7**, los ácidos carboxílicos **8**, los cloruros de sulfonilo **9**, los isocianatos **11** y las aminas **13** están disponibles comercialmente o se pueden sintetizar como se describe en el presente documento o en la literatura.

25 Los carbamatos **4** en los que A es CH y W es $-C(O)-N(R^{10})$ se representan por la fórmula general **4B**, en la que R^{14} es $N(R^{10})R^2$. Los carbamatos **4** en los que A es CH, W es $-C(O)-$ y R^2 es **O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI** o **AO** también se representan por la fórmula general **4B**, en la que R^{14} es **O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI** o **AO**.



4B

30 La amida **4B** se produce a partir del ácido carboxílico **14** por reacción de acoplamiento con una amina de fórmula $HN(R^{10})R^2$ (**13**), **H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI** o **H-AO**.

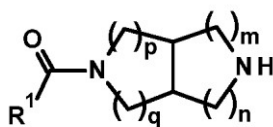


14

35 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 $-40\text{ }^{\circ}\text{C}$ y $80\text{ }^{\circ}\text{C}$ en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

45 Los ácidos carboxílicos **14** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

Los compuestos de fórmula (I), en donde A es N se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **15** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



15

5 Por ejemplo, una amina de fórmula **15** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general $X-CR^6R^7-R^2$ (**6**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N y W es $-CR^6R^7-$. 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.

10 De forma alternativa, una amina de fórmula **15** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general $R^6-C(O)-R^2$ (**16**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N, W es $-CR^6R^7-$, R^6 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^7 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, tetrahydrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

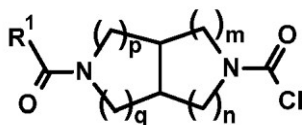
15 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R^2-COOH (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N y W es $-C(O)-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos 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.

20 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^2-SO_2Cl (**9**), 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, 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.

30 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^2-N(R^{10})-C(O)-Cl$ (**10A**) dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$, o con un isocianato de fórmula R^2-NCO (**11**), dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$ y R^{10} es H. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

35 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con un cloroformiato adecuado de fórmula $R^2-OC(O)-Cl$ (**10B**) o con un éster de imidazol-1-carboxilato (**10C**), dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que W es $-C(O)-O-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado, por ejemplo, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, opcionalmente en presencia de una base, por ejemplo, diisopropiletilamina o trietilamina, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

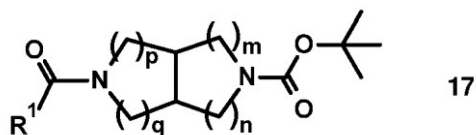
40 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con fosgeno o equivalente de fosgeno (difosgeno, trifosgeno) en presencia de una base (por ejemplo, piridina, trietilamina) en un disolvente tal como diclorometano o tetrahydrofurano, para proporcionar la N-(clorocarbonil)amina correspondiente de fórmula **16**, que a continuación se hace reaccionar con una amina de fórmula $HN(R^{10})R^2$ (**13**) 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 (I), en la que W es $-C(O)-NR^{10}-$.



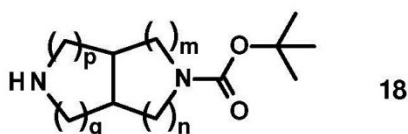
16

50 De forma alternativa, la amina **15** se hace reaccionar con fosgeno o un equivalente de 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 **16**, 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, H-AI o H-AO 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 (I), en la que W es $-C(O)-$ y R^2 es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO.

Las aminas **15** se pueden sintetizar a partir de sus derivados de carbamato de *terc*-butilo de fórmula **17** 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 **17** se pueden sintetizar a partir de precursores de amina de fórmula **18** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.

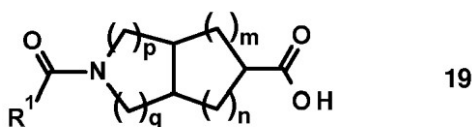


Por ejemplo, la amina **18** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R¹-COOH (**2**) dando lugar a compuestos de fórmula **17**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 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.

La amina **18** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R¹-COCl (**3**) para proporcionar compuestos de fórmula **17**. 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 °C y 80 °C.

Las aminas de fórmula **18** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en el presente documento o en la literatura.

Los compuestos de fórmula (I), en la que A es CH y W es -C(O)-NR¹⁰, se pueden producir a partir de precursores de ácido carboxílico de fórmula general **19** por reacción con reactivos de amina apropiados de fórmula general HN(R¹⁰)R². Asimismo, se pueden producir compuestos de fórmula (I), en la que A es CH, W es C(O) y R² es O, P, Q, R, T, U, V, X, AA, AI o AO a partir de precursores de ácido carboxílico de fórmula general **19** por reacción con reactivos de amina apropiados de fórmula general H-O, H-P, H-Q, H-R, H-T, H-U, H-V, H-X, H-AA, H-AI o H-AO usando procedimientos conocidos en la técnica.



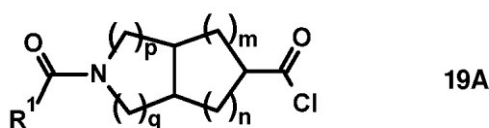
Por ejemplo, esta reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio 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.

Los compuestos de fórmula (I), en la que A es CH y W es -C(O)-O- se pueden producir a partir de precursores de ácido carboxílico de fórmula general **19** por reacción con alcoholes apropiados de fórmula general R²-OH usando procedimientos conocidos en la técnica.

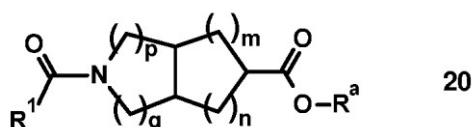
Por ejemplo, esta reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol,

5 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.

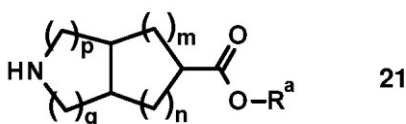
10 De forma alternativa, la reacción se realiza en dos etapas en las que el ácido carboxílico **19** se convierte primero en cloruro de ácido **19A** usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica, por ejemplo, cloruro de tionilo o cloruro de oxalilo. El cloruro ácido **19A** se hace reaccionar a continuación con el alcohol R²-OH en un disolvente adecuado, por ejemplo, diclorometano o acetonitrilo, opcionalmente en presencia de un catalizador, por ejemplo, piridina o 4-(dimetilamino)piridina, a temperaturas entre -40 °C y +100 °C.



15 Los ácidos carboxílicos **19** se pueden producir a partir de los precursores de éster correspondiente **20**, 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, tetrahidrofurano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C.



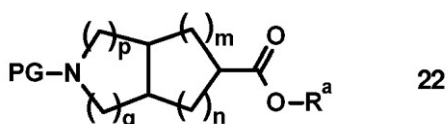
25 Los compuestos de fórmula **20** se pueden sintetizar a partir de precursores de amina de fórmula **21** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.



30 Por ejemplo, la amina **21** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R¹-COOH (**2**) dando lugar a compuestos de fórmula **20**. 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.

40 La amina **21** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados tales como cloruros de acilo de fórmula R¹-COCl (**3**) para dar lugar a compuestos de fórmula **20**. 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 °C y 80 °C.

Las aminas de fórmula general **21** se sintetizan a partir de precursores adecuadamente protegidos **22**.



45

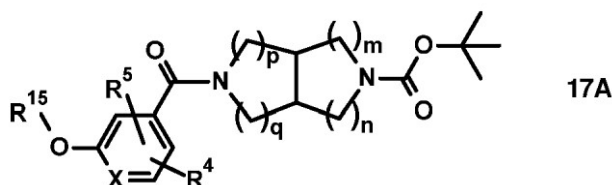
Los grupos protectores (PG) adecuados son *tert*-butoxicarbonilo o benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermedios **22** se puede realizar usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

5 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.

10 De forma alternativa, en el caso de que PG sea *tert*-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.

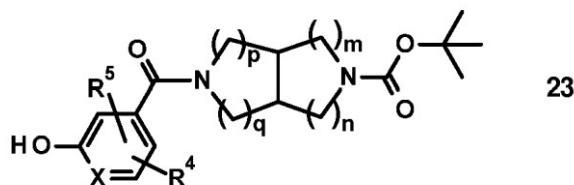
15 Los ésteres **22**, en los que R^a es metilo o etilo, se producen a partir de ácidos carboxílicos **14** usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica. Por ejemplo, **14** se alquila con yoduro de metilo o bromuro de etilo en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida a entre -20 °C y +30 °C, dando lugar al éster metílico o etílico **22**, respectivamente.

20 Los carbamatos de *tert*-butilo **17** en los que R¹ es R³-C(3)-fenilo sustituido o R³-C(2)-piridin-4-ilo sustituido y R³ es O-R¹⁵ se representan por la estructura general **17A**.



R¹⁵ es heterocicloalquilo o heterocicliilo, X es CH o N, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

25 Los compuestos de fórmula **17A** también se pueden producir a partir de fenol o piridinol **23** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.

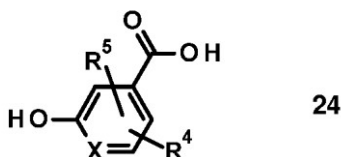


30 Por ejemplo, el compuesto **23** se alquila con un agente alquilante apropiado de fórmula R¹⁵-X, en la que X es un grupo saliente, por ejemplo, Br o I, dando lugar a los compuestos **17A**. La reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente.

35 Los agentes alquilantes R¹⁵-X están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

El compuesto de fórmula **23** se puede producir a partir de la amina **18** y el ácido carboxílico **24** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.

40

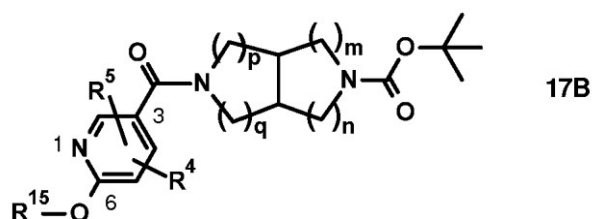


45 Por ejemplo, la amina **18** se hace reaccionar con el ácido carboxílico **24** dando lugar a compuestos de fórmula **23**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-

(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos 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.

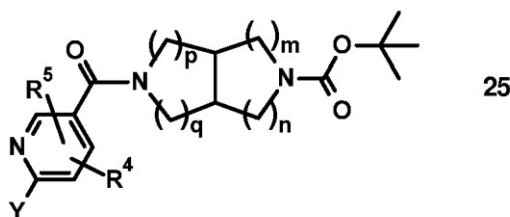
Los ácidos carboxílicos **24** están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

Los carbamatos de *tert*-butilo **17** en los que R¹ es R³-C(6)-piridin-3-ilo sustituido y R³ es O-R¹⁵ se representa por la estructura general **17B**.



R¹⁵ es heterocicloalquilo o heterociclilo, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula **17B** también se pueden producir a partir de halopiridina **25** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.



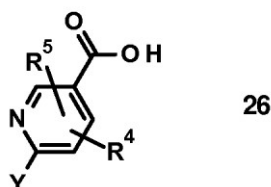
20

Y es un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

Por ejemplo, el compuesto **25** se hace reaccionar con un alcohol apropiado de fórmula R¹⁵-OH, dando lugar a los compuestos **17B**. La reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de potasio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperaturas entre -70 °C y +150 °C.

Los alcoholes R¹⁵-OH están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

El compuesto de fórmula **25** se puede producir a partir de la amina **18** y el ácido carboxílico **26** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.



35

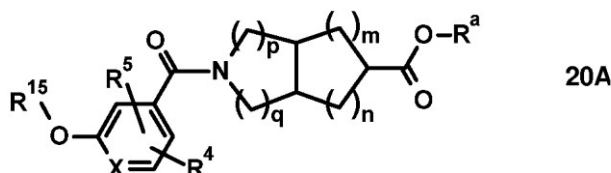
Por ejemplo, la amina **18** se hace reaccionar con el ácido carboxílico **26** dando lugar a compuestos de fórmula **25**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, 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

40

80 °C en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

5 Los ácidos carboxílicos **26** están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

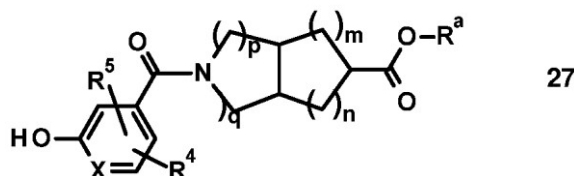
Los ésteres **20** en los que R¹ es R³-C(3)-fenilo sustituido o R³-C(2)-piridin-4-ilo sustituido y R³ es O-R¹⁵ se representan por la estructura general **20A**.



10

R¹⁵ es heterocicloalquilo o heterociclilo, X es CH o N, R^a es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

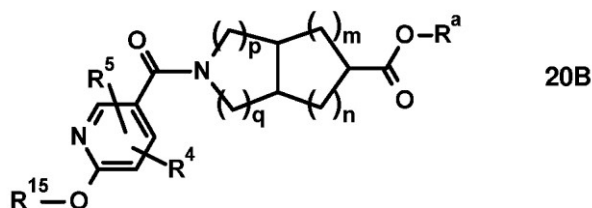
15 Los compuestos de fórmula **20A** también se pueden producir a partir de fenol o piridinol **27** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.



20 Por ejemplo, el compuesto **27** se alquila con un agente alquilante apropiado de fórmula R¹⁵-X, en la que X es un grupo saliente, por ejemplo, Br o I, dando lugar a los compuestos **20A**. La reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como acetona, acetonitrilo o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y el punto de ebullición del disolvente.

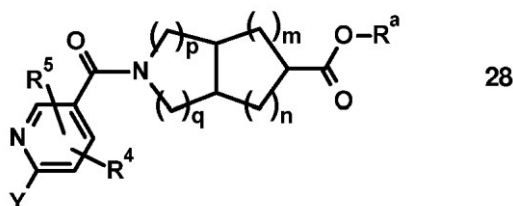
25 El compuesto de fórmula **27** se puede producir a partir de la amina **18** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la amina **18** se hace reaccionar con el ácido carboxílico **24** dando lugar a compuestos de fórmula **27**. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diclohexilcarbodiimida, clorhidrato de 1-(3-dimetilaminopropil)-3-etil-carbodiimida, hexafluorofosfato de O-(benzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio o hexafluorofosfato de bromo-tris-pirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos 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.

35 Los ésteres **20** en los que R¹ es R³-C(6)-piridin-3-ilo sustituido y R³ es O-R¹⁵ se representan por la estructura general **20B**.



40 R¹⁵ es heterocicloalquilo o heterociclilo, R^a es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

Los compuestos de fórmula **20B** también se pueden producir a partir de halopiridina **28** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica.

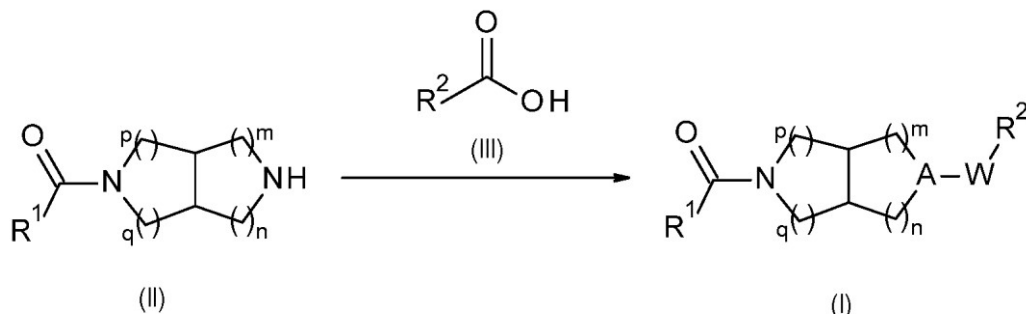


5 Y es un halógeno, por ejemplo, F, Cl, Br o I, R^a es alquilo inferior, por ejemplo, metilo o etilo, R⁴, R⁵, m, n, p, q son como se describe anteriormente.

10 Por ejemplo, el compuesto **28** se hace reaccionar con un alcohol apropiado de fórmula R¹⁵-OH, dando lugar a los compuestos **20B**. La reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, hidróxido de potasio o carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o dimetilsulfóxido, a temperaturas entre -70 °C y +150 °C.

15 El compuesto de fórmula **28** se puede producir a partir de la amina **18** usando procedimientos y reactivos bien conocidos en la técnica. Por ejemplo, la amina **18** se hace reaccionar con el ácido carboxílico **26** dando lugar a compuestos de fórmula **28**. 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.

20 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);



25 en la que R¹, R², m, n, p y q son como se define anteriormente, A es -N- y W es -C(O)-.

30 En particular, en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, N,N'-diciclohexilcarbodiimida, clorhidrato 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 particular hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio, en un disolvente aprótico tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, N-metilpirrolidinona y mezclas de los mismos, en particular N,N-dimetilformamida, en presencia o ausencia de una base tal como trietilamina, diisopropiletilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina, en particular en presencia de 4-metilmorfolina y a una temperatura comprendida entre -78 °C y reflujo, en particular entre -10 °C y temperatura ambiente.

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

45 Un objetivo de la 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.

5 Las afecciones renales incluyen, pero no se limitan a, lesión renal aguda y enfermedad renal crónica con y sin proteinuria, incluyendo la insuficiencia renal terminal (IRT). Más en detalle, 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.

15 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.

20 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.

25 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, linfangioliomomatosis, 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).

30 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.

35 Las afecciones vasculares incluyen, pero no se limitan a, aterosclerosis, enfermedad vascular trombótica, así como microangiopatías trombóticas, arteriopatía proliferativa (tal como células miointimales 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.

40 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.

45 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 farmacéuticamente aceptables para el tratamiento o la profilaxis de la fibrosis orgánica o cutánea.

50 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.

55 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.

60 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.

Las afecciones metabólicas incluyen, pero no se limitan a, obesidad y diabetes.

65

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis del prurito crónico colestásico o no colestásico.

5 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.

10 También se divulga en el presente documento el uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento 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.

15 La presente invención se refiere también al uso de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para la preparación de un medicamento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas.

20 También se describe en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplantes de órganos, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

25 También se describe en el presente documento un procedimiento para el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas, comprendiendo dicho procedimiento administrar una cantidad eficaz de un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

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.

30 En otro modo de realización particular, la afección renal es una lesión renal aguda.

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.

35 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.

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

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.

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

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

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

Procedimientos de ensayo

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

60 **Clonación de autotaxina (ATX - ENPP2):** Se preparó ADNc 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. El ADN de un clon correcto de longitud completa se usó 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.

65 **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. $1-1,5 \times 10^6$ 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 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.

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). Antes de la cromatografía IMAC, se añadió NiSO_4 a una concentración final de 1 mM. El sobrenadante aclarado se aplicó a continuación a una columna HisTrap (GE Healthcare) previamente equilibrada en Na_2HPO_4 50 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 %, NaN_3 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 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 %, NaN_3 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.

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA ENZIMA ATX HUMANA

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.

Las soluciones de trabajo del ensayo se realizaron como sigue:

Tampón de ensayo (Tris-HCl 50 mM, NaCl 140 mM, KCl 5 mM, CaCl_2 1 mM, MgCl_2 1 mM, Triton-X-100 al 0,01 %, pH 8,0;

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 %, NaN_3 al 0,02 %, diluido a una concentración final de 1,4-2,5x en tampón de ensayo;

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.

Los compuestos de prueba (madre 10 mM en DMSO, 8 µl) se obtuvieron en placas de muestra de 384 pocillos (Corning Costar # 3655) y se diluyeron con 8 µl de DMSO. Se realizaron diluciones en serie por filas 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.º 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: Fluor_630/690 nm) y los valores de CI_{50} se calcularon a partir de estas lecturas.

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
1	0,029
1,01	0,017
1,02	0,022
1,03	0,009
1,04	0,008
1,05	0,006
1,06	0,007
1,07	0,007
1,08	0,02
1,09	0,005
1,10	0,008
1,11	0,015
1,12	0,009
1,13	0,003
1,14	0,009
1,15	0,032
1,16	0,006
1,17	0,019
1,18	0,004
1,19	0,007
1,2	0,014
1,21	0,005
1,22	0,014

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
1,23	0,013
2	0,091
2,01	0,003
2,02	0,017
2,03	0,01
2,04	0,04
2,05	0,0105
2,06	0,0045
2,07	0,01
2,08	0,0685
2,09	0,02
2,1	0,003
2,11	0,009
2,12	0,011
2,13	0,01
2,14	0,006
2,15	0,012
2,16	0,017
2,17	0,009
2,18	0,01
2,19	0,01
2,20	0,04
2,21	0,006

Ejemplo	Cl ₅₀ (µM)
2,22	0,01
2,23	0,005
2,24	0,011
2,25	0,017
2,26	0,014
2,27	0,019
2,28	0,007
2,29	0,007
2,3	0,005
3	0,025
3,01	0,012
3,02	0,025
4	0,019
4,01	0,039
5	0,016
5,01	0,016
5,02	0,007
5,03	0,01
5,04	0,007
5,05	0,006
6	0,005
7	0,006

5 Los compuestos de fórmula (I) y sus 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, 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, 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) por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios) o por vía ocular tópica (por ejemplo, en forma de soluciones, pomadas, geles o insertos poliméricos solubles en agua). Sin embargo, la administración se puede efectuar también por vía parenteral, tal como por vía intramuscular, intravenosa o intraocular (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables estériles).

20 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, cápsulas de gelatina dura, soluciones inyectables o formulaciones tópicas. Se puede usar, por ejemplo, lactosa, almidón de maíz o derivados del mismo, talco, ácido esteárico o sus sales, etc. como dichos adyuvantes para comprimidos, grageas y cápsulas de gelatina dura.

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

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 Adyuvantes adecuados para formulaciones oculares tópicas son, por ejemplo, agua, ciclodextrinas, manitol o muchos otros vehículos y excipientes conocidos en la técnica.

40 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 todavía otras sustancias terapéuticamente valiosas.

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a requisitos individuales en cada caso particular. En general, en el caso de la administración oral, debería ser apropiada una dosificación diaria de aproximadamente 0,1 mg a 20 mg por kg de peso corporal, preferentemente de aproximadamente 0,5 mg a 4 mg por kg de peso corporal (por ejemplo, aproximadamente 300 mg por persona), dividida preferentemente en 1-3 dosis individuales, que pueden consistir, por ejemplo, en las mismas cantidades. En el caso de la administración tópica, la formulación puede contener de un 0,001 % a un 15 % en peso de medicamento y la dosis requerida, que puede estar entre 0,001 y 25 mg, se puede administrar en una dosis única por día o por semana, o en múltiples dosis (2 a 4) por día, o en múltiples dosis por semana. Sin embargo, quedará claro que se puede sobrepasar el límite superior o inferior proporcionado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

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

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.

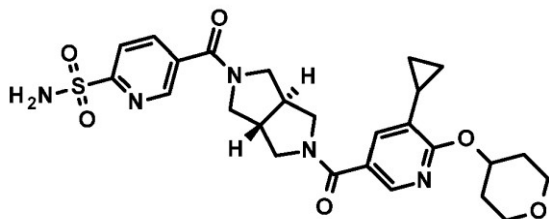
Ejemplos

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

Abreviaturas: ac. = acuoso; CAS-RN = Número de registro del Chemical Abstracts Service; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; MS = espectro de masas; sat. = saturado

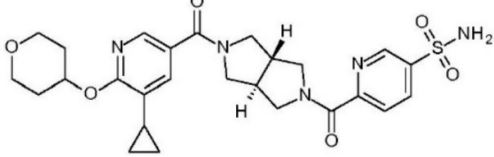
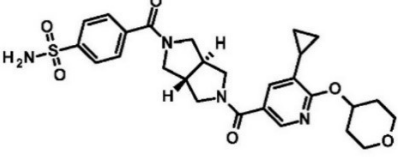
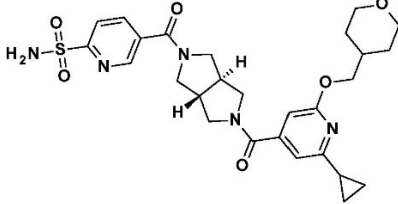
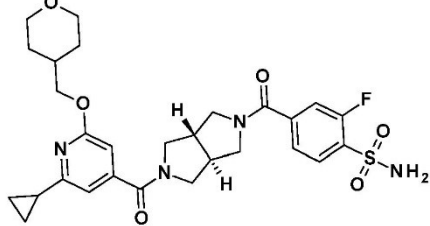
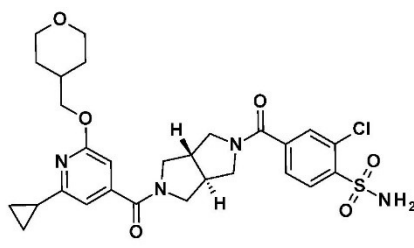
Ejemplo 1

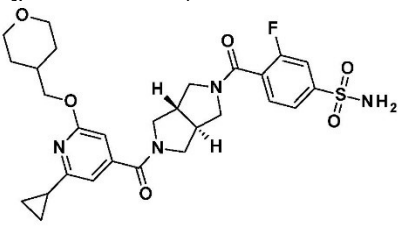
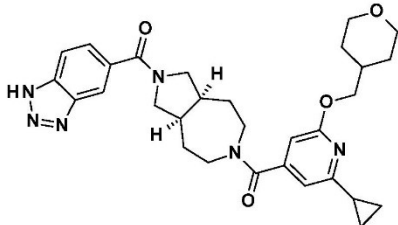
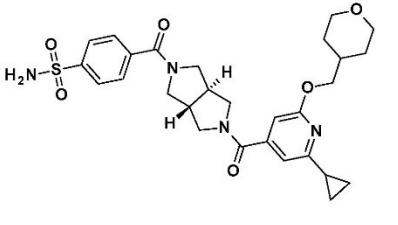
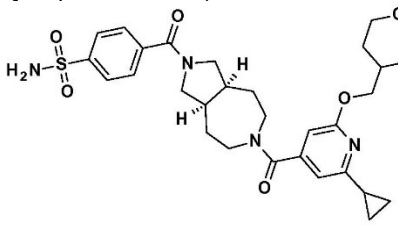
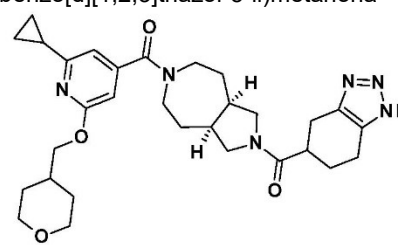
5-((3aS,6aS)-5-(5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida

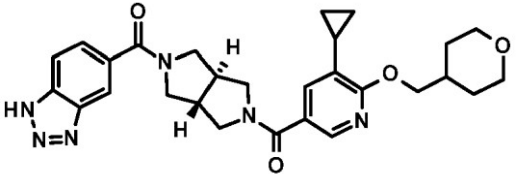
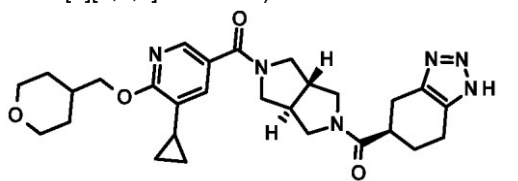
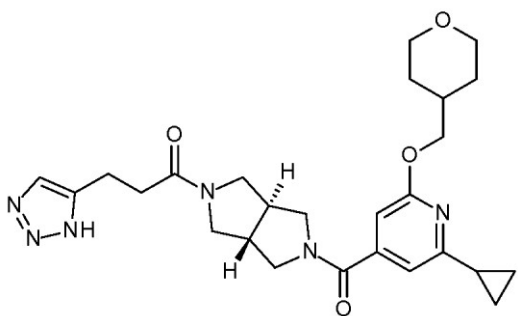
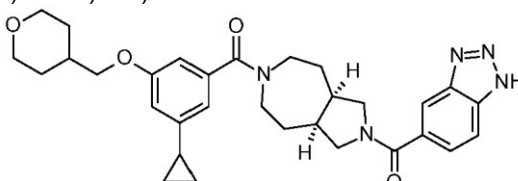
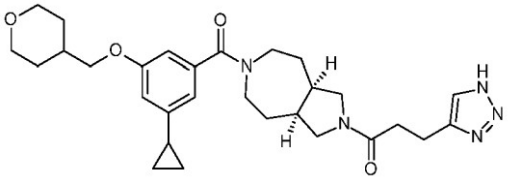


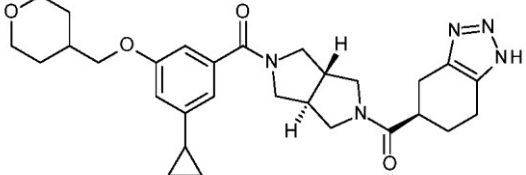
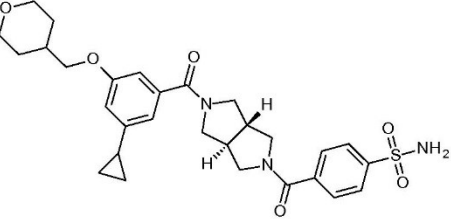
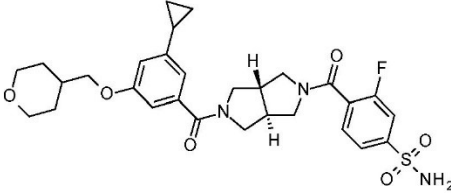
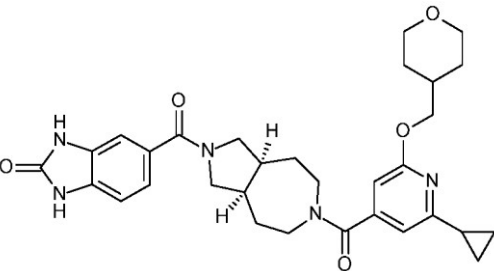
A una solución de clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona (intermedio 1; 40 mg, 95,5 μ mol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió 4-metilmorfolina (48,3 mg, 477 μ mol), ácido 6-sulfamoilnicotínico (20,3 mg, 95,5 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (39,9 mg, 105 μ mol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica combinada 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 (47 mg, 91 %). Sólido blanco, MS: 542,2 (M+H)⁺.

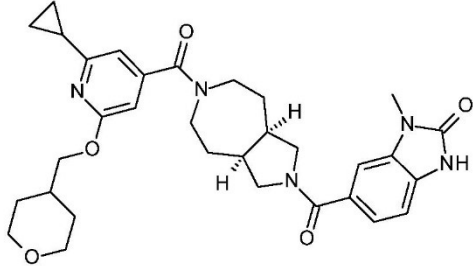
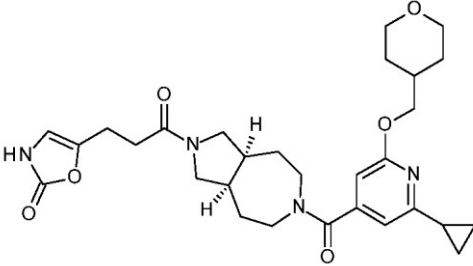
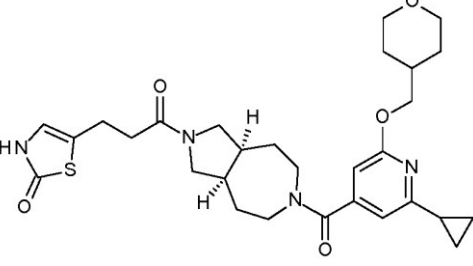
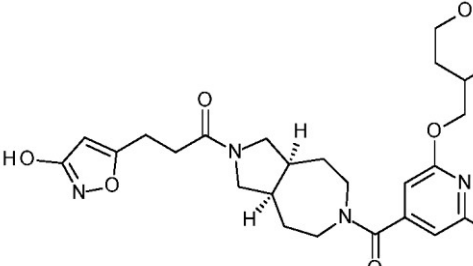
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 1, reemplazando el clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metanona por la amina apropiada y el ácido 6-sulfamoilnicotínico por el ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	MS, m/e
1.01	6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida 	clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1) / ácido 5-sulfamoilpicolinico	542,2 (M+H) ⁺
1.02	4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida 	clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	541,2 (M+H) ⁺
1.03	5-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol-3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida 	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 6-sulfamoilnicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	556,2 (M+H) ⁺
1.04	4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol-3,4-c]pirrol-2-carbonil)-2-fluorobenzenosulfonamida 	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 3-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	573,2 (M+H) ⁺
1.05	2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol-3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida 	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol-3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 3-cloro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 34263-53-1)	589,1 (M+H) ⁺

1.06	<p>4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobenzenosulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 2-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)</p>	573,3 (M+H) ⁺
1.07	<p>((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)</p>	545,3 (M+H) ⁺
1.08	<p>4-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)</p>	555,3 (M+H) ⁺
1.09	<p>4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzenosulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)</p>	583,4 (M+H) ⁺
1.10	<p>((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 33062-47-4)</p>	549,4 (M+H) ⁺

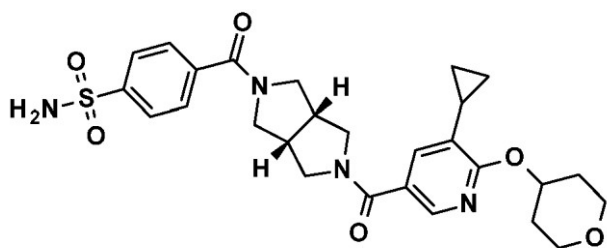
1.11	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 14) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)</p>	517,4 (M+H) ⁺
1.12	<p>((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 14) / ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 4)</p>	521,4 (M+H) ⁺
1.13	<p>1-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) / ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoico (CAS-RN 1225439-19-9)</p>	495,4 (M+H) ⁺
1.14	<p>((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(2H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona</p> 	<p>[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona (intermedio 16) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)</p>	544,3 (M+H) ⁺
1.15	<p>1-((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona</p> 	<p>[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona (intermedio 16) / ácido 3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propanoico (CAS-RN 1225439-19-9)</p>	522,3 (M+H) ⁺

1.16	<p>((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona</p> 	<p>[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona (intermedio 16.1) / ácido (R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 4)</p>	520,3 (M+H) ⁺
1.17	<p>4-((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida</p> 	<p>[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona (intermedio 16.1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 138-41-0)</p>	554,3 (M+H) ⁺
1.18	<p>4-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida</p> 	<p>[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona (intermedio 16.1) / ácido 2-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)</p>	572,3 (M+H) ⁺
1.19	<p>5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 2-oxo-1,3-dihidrobencimidazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-14-4)</p>	560,3 (M+H) ⁺

1.20	<p>6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 3-metil-2-oxo-1H-bencimidazol-5-carboxílico (CAS-RN 863564-77-6)</p>	574,3 (M+H) ⁺
1.21	<p>5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)oxazol-2(3H)-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 3-(2-oxo-3H-1,3-oxazol-5-il)propanoico (CAS-RN 1520136-12-2)</p>	539,3 (M+H) ⁺
1.22	<p>5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)tiazol-2(3H)-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 3-(2-oxo-3H-1,3-tiazol-5-il)propanoico (CAS-RN 1553678-73-1)</p>	555,3 (M+H) ⁺
1.23	<p>1-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-1-ona</p> 	<p>clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2) / ácido 3-(3-hidroxi-1,2-oxazol-5-il)propanoico (CAS-RN 75989-19-4)</p>	539,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 2

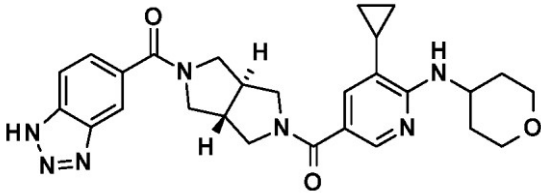
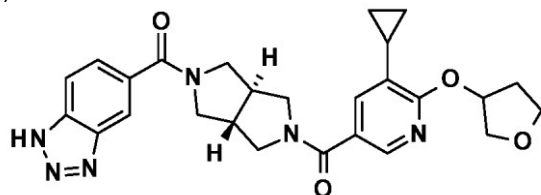
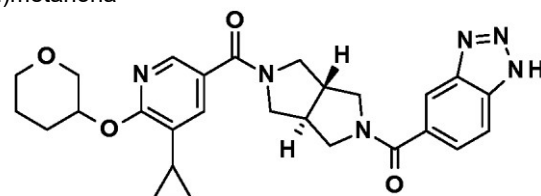
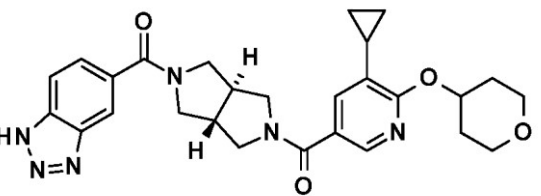
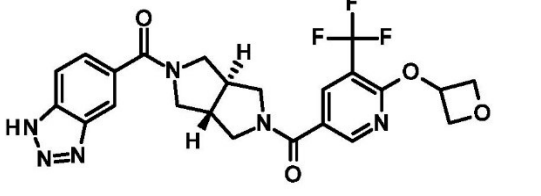
5 **4-((3aR,6aS)-5-(5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida**

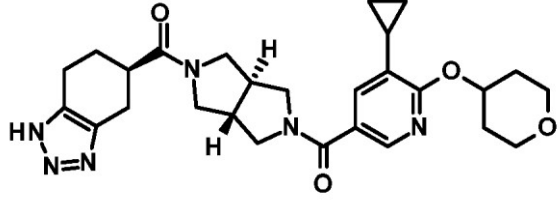
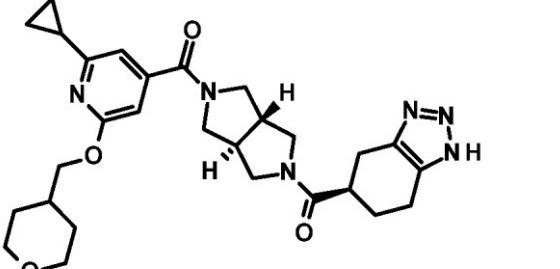
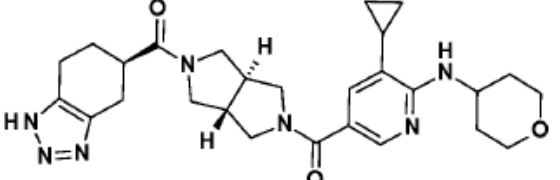
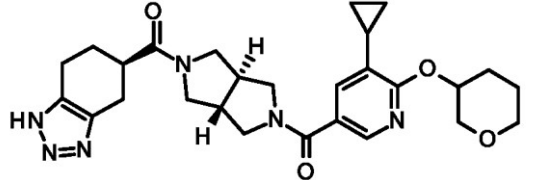
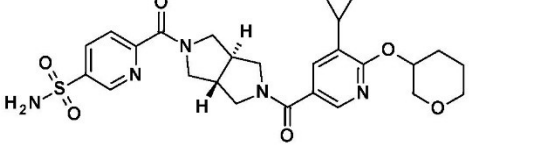


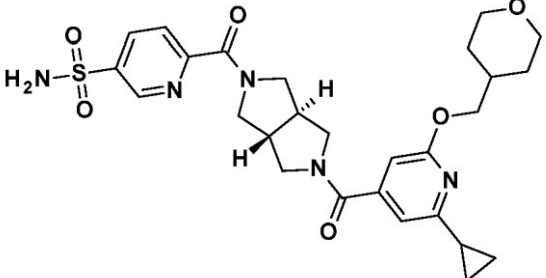
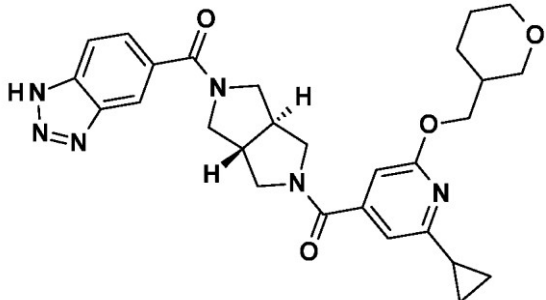
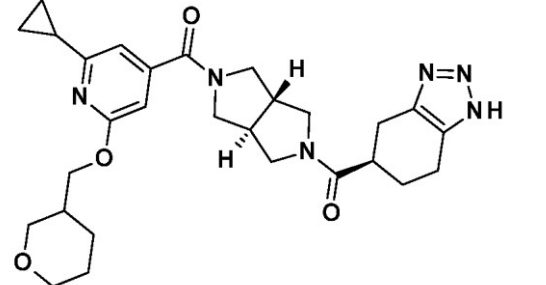
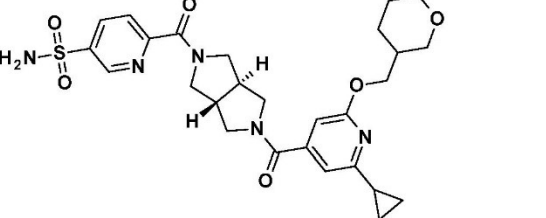
5 A una solución de clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida (intermedio 2; 30 mg, 90,4 μ mol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadió 4-metilmorfolina (45,7 mg, 452 μ mol), ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico (intermedio 6.1; 28,7 mg, 90,4 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (37,8 mg, 99,5 μ mol) a temperatura ambiente; a continuación, después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica combinada 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 (39 mg, 76 %). Sólido blanco, MS: 541,3 (M+H)⁺.

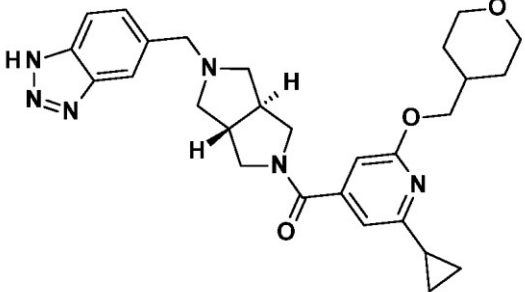
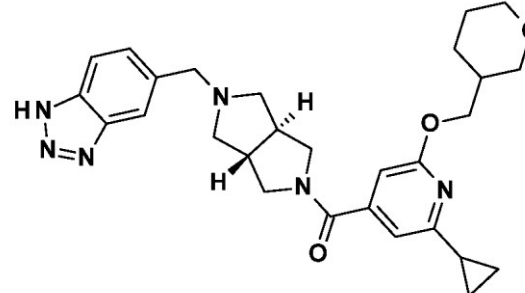
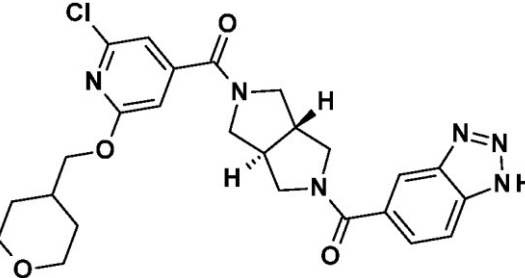
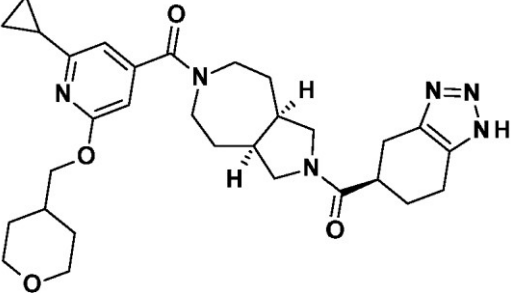
15 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida por la amina apropiada y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico por el ácido carboxílico apropiado.

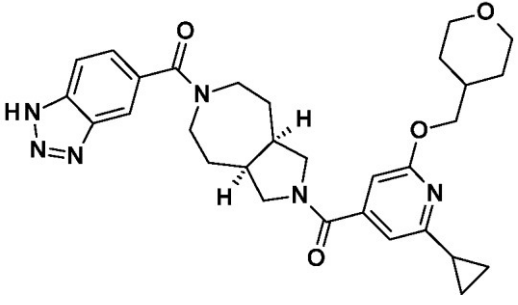
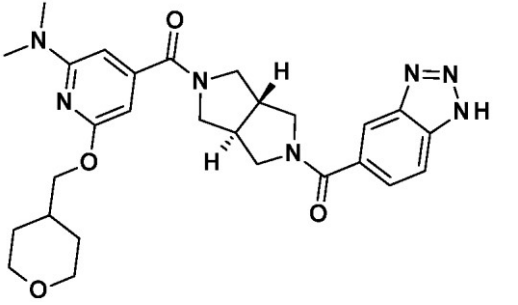
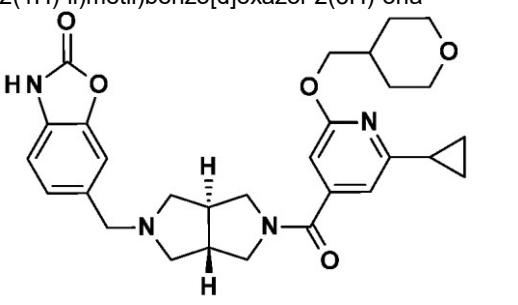
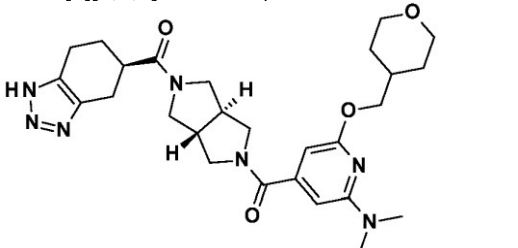
Ej.	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	MS, m/e
2.01	((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi) piridin-4-il)metanona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)	517,4 (M+H) ⁺
2.02	((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico (intermedio 9)	492,3 (M+H) ⁺
2.03	((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)fenil)metanona	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico (intermedio 9)	488,3 (M+H) ⁺

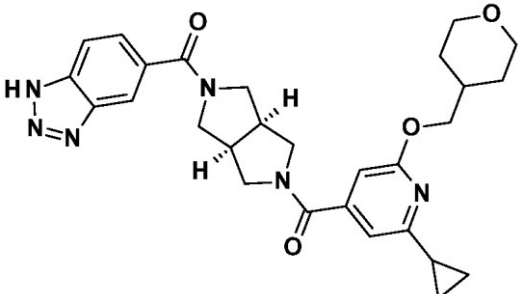
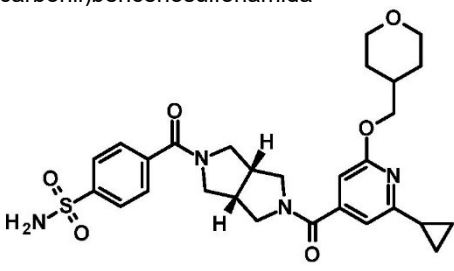
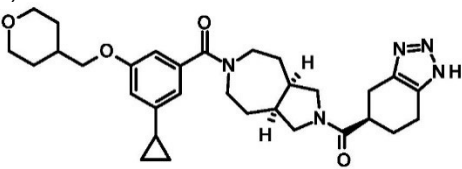
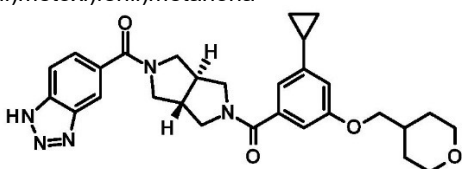
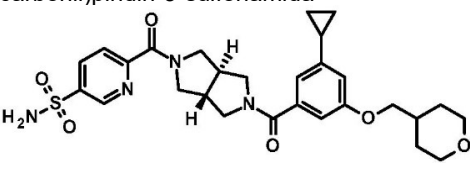
2.04	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico (intermedio 7)</p>	502,3 (M+H) ⁺
2.05	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico (intermedio 6)</p>	489,2 (M+H) ⁺
2.06	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico (intermedio 6.2)</p>	503,3 (M+H) ⁺
2.07	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico (intermedio 6.1)</p>	503,3 (M+H) ⁺
2.08	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.2) / ácido 6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)nicotínico (intermedio 8)</p>	503,2 (M+H) ⁺

2.09	<p>((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico (intermedio 6.1)</p>	507,3 (M+H) ⁺
2.10	<p>((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	521,3 (M+H) ⁺
2.11	<p>((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico (intermedio 7)</p>	506,3 (M+H) ⁺
2.12	<p>((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico (intermedio 6.2)</p>	507,3 (M+H) ⁺
2.13	<p>6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida (intermedio 2.3) / ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico (intermedio 6.2)</p>	542,2 (M+H) ⁺

2.14	<p>6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida (intermedio 2.3) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	556,2 (M+H) ⁺
2.15	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-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 2.2) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5.1)</p>	517,3 (M+H) ⁺
2.16	<p>((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5.1)</p>	521,4 (M+H) ⁺
2.17	<p>6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida</p> 	<p>clorhidrato de 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida (intermedio 2.3) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5.1)</p>	556,3 (M+H) ⁺

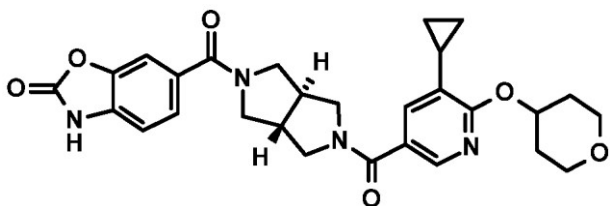
2.18	<p>((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (intermedio 10) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	503,4 (M+H) ⁺
2.19	<p>((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona</p> 	<p>clorhidrato de 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol (intermedio 10) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5.1)</p>	503,4 (M+H) ⁺
2.20	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-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 2.2) / ácido 2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (CAS-RN 1456284-71-1)</p>	511,3 (M+H) ⁺
2.21	<p>((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona</p> 	<p>((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 15) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	549,3 (M+H) ⁺

2.22	<p>((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona</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 2.4) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	545,3 (M+H) ⁺
2.23	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-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 2.2) / ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 11)</p>	520,4 (M+H) ⁺
2.24	<p>6-(((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona</p> 	<p>clorhidrato de 6-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona (intermedio 12) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)</p>	519,3 (M+H) ⁺
2.25	<p>((3aS,6aS)-5-(2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-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 2.1) / ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 11)</p>	524,4 (M+H) ⁺

2.26	<p>((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona</p> 	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.5) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)	517,4 (M+H) ⁺
2.27	<p>4-((3aR,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida</p> 	clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida (intermedio 2) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)	555,3 (M+H) ⁺
2.28	<p>((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona</p> 	((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona (intermedio 15) / ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico (intermedio 9.1)	548,4 (M+H) ⁺
2.29	<p>((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)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 2.2) / ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico (intermedio 9.1)	516,3 (M+H) ⁺
2.30	<p>6-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida</p> 	clorhidrato de 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida (intermedio 2.3) / ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico (intermedio 9.1)	555,3 (M+H) ⁺

Ejemplo 3

5 6-((3aS,6aS)-5-(5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



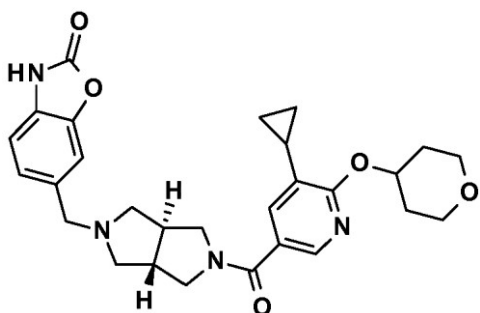
5 A una solución de clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1; 50 mg, 119 μ mol) en N,N-dimetilformamida (3 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (60,3 mg, 597 μ mol), ácido 4-amino-3-hidroxibenzoico (CAS 2374-03-0; 18,3 mg, 119 μ mol) y hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (45,4 mg, 119 μ mol) a 0 °C. Después de la adición, la mezcla de reacción se dejó calentar a temperatura ambiente y se agitó durante la noche durante 18 h; a continuación, se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (42,6 mg, 262 μ mol); después de 72 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo. La fase orgánica combinada 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 (22 mg, 36 %). Sólido marrón claro, MS: 519,3 (M+H)⁺.

15 Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 3, reemplazando el clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona por la amina apropiada.

Ej.	Nombre sistemático	Amina	MS, m/e
3.01	6-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1)	533,3 (M+H) ⁺
3.02	6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2)	561,3 (M+H) ⁺

20 **Ejemplo 4**

6-(((3aS,6aS)-5-(5-Ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona



5 A una solución de clorhidrato de (5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il))((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1; 30 mg, 76 μ mol) en diclorometano (1 ml) se añadieron 4-metilmorfolina (7,7 mg, 8,4 μ mol), 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0; 14,9 mg, 91 μ mol), triacetoxiborohidruro de sodio (21,6 mg, 99 μ mol) y ácido acético (9,1 mg, 0,15 mmol). La suspensión blanca se agitó a temperatura ambiente durante 16 h y, a continuación, la mezcla de reacción se repartió entre hielo / solución ac. sat. de hidrogenocarbonato de sodio y acetato de etilo. La fase orgánica combinada 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 (20 mg, 52 %). Sólido blanco, MS: 505,3 (M+H)⁺.

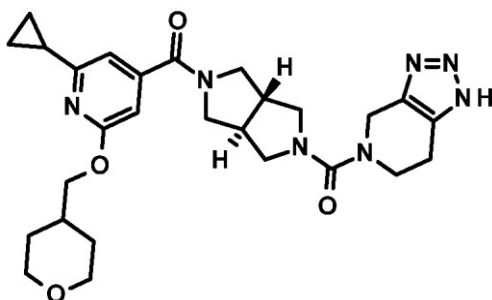
15 El siguiente ejemplo se preparó de acuerdo con el ejemplo 4, reemplazando el 2-oxo-2,3-dihidrobencodioxazol-6-carbaldehído por el aldehído apropiado.

15

Ej.	Nombre sistemático	Aldehído	MS, m/e
4.01	((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona	5-formil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxilato de <i>terc</i> -butilo (CAS-RN 354587-73-8)	489,4 (M+H) ⁺

Ejemplo 5

20 ((3aR,6aR)-5-(2-Ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona



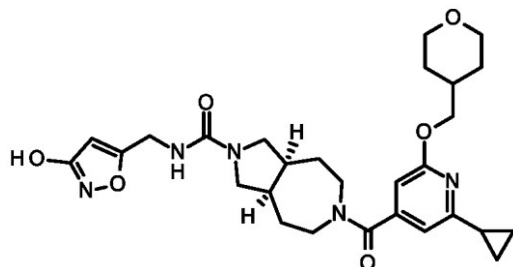
25 A una suspensión agitada de 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3; 13,4 mg, 108 μ mol) en diclorometano (2 ml) y N,N-diisopropiletilamina (CAS-RN 7087-68-5; 27,8 mg, 215 μ mol) se añadió una solución de cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo (intermedio 13; 55 mg, 108 μ mol) en diclorometano (2 ml). Después de agitar la suspensión fina durante 1 h a temperatura ambiente, se añadió N,N-dimetilformamida (1,5 ml). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h y, a continuación, se repartió entre hielo / solución sat. de cloruro de amonio / diclorometano. La fase orgánica combinada 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, 73 %). Sólido blanco, MS: 522,6 (M+H)⁺.

30

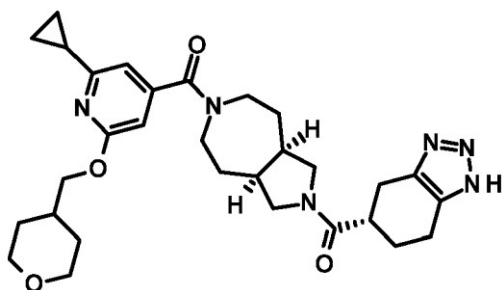
Los siguientes ejemplos se prepararon de acuerdo con el ejemplo 5, reemplazando el cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo por el cloruro de carbamoilo apropiado y la 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina por la amina apropiada.

Ej.	Nombre sistemático	Cloruro de carbamoilo / Amina	MS, m/e
5.01	1-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piperidin-4-sulfonamida	cloruro de (3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carbonilo (intermedio 13) / piperidina-4-sulfonamida (CAS-RN 878388-34-2)	562,6 (M+H) ⁺
5.02	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol [3,4-d]azepin-2-carbonilo (intermedio 13.1) / 4,5,6,7-tetrahidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridina (CAS-RN 706757-05-3)	550,3 (M+H) ⁺
5.03	((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)metanona	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol [3,4-d]azepin-2-carbonilo (intermedio 13.1) / 4,5,6,7-tetrahidro-[1,2]oxazolo[5,4-c]piridin-3-ol (CAS-RN 881493-60-3)	566,3 (M+H) ⁺
5.04	(3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol [3,4-d]azepin-2-carbonilo (intermedio 13.1) / clorhidrato de 1H-triazol-4-ilmetanamina (CAS-RN 1009101-70-5)	524,3 (M+H) ⁺

5.05	(3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-N-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida	cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonilo (intermedio 13.1) / 5-(aminometil)-1,2-oxazol-3-ol (CAS-RN 2763-96-4)	540,3 (M+H) ⁺
------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------

**Ejemplo 6**

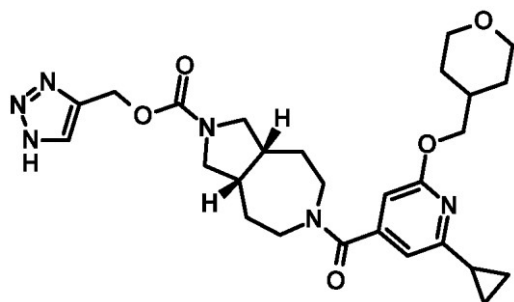
5 **((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il))((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona**



10 La ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il))(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona racémica (ejemplo 1.10; 655 mg, 1,19 mmol) se separó por HPLC preparativa usando una columna Chiralpak AD como la fase estacionaria y heptano / 2-propanol 3:2 como la fase móvil. Esto produjo el enantiómero (+)-(R) de elución más rápida (ejemplo 2.21; 69 mg, 41 %), seguido del enantiómero (-)-(S) de elución más lenta (ejemplo 6; 291 mg, 44 %). Espuma blanca, MS: 549,4 (M+H)⁺.

15 **Ejemplo 7**

(3aS,8aR)-6-[2-Ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de 1H-triazol-4-ilmetilo



20

A una solución de (1-trítil-1H-1,2,3-triazol-4-il)metanol (CAS-RN 88529-86-6; 50 mg, 146 μmol) en acetonitrilo (3 ml) se añadió 1,1'-carbonildiimidazol (23,7 mg, 146 μmol). La reacción se agitó a 50 °C durante 1,5 h; a continuación, se añadieron trietilamina (74,1 mg, 732 μmol) y (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6 (2H-il)metanona (intermedio 1.2; 65,7 mg, 146 μmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo y se agitó durante 48 h. La mezcla se dejó enfriar a temperatura ambiente y se añadió ácido trifluoroacético (334 mg, 2,93 mmol). Se agitó la reacción durante 1 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se evaporó directamente y el residuo se combinó con solución ac. de hidróxido de sodio 1 M y acetato de etilo, se vertió sobre una solución sat. de cloruro de amonio y, a continuación, se extrajo. La fase orgánica combinada 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 (35 mg, 46 %). Sólido blanco, MS: 525,3 (M+H)⁺.

25

30

Intermedios

Intermedio 1**5 Clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona**

Etapa 1: (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

10

El compuesto del título se produjo de forma análoga al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 3.1). Espuma blanca, MS: 458,3 (M+H)⁺.

15 Etapa 2: clorhidrato de (5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

Una solución incolora de (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (332 mg, 726 μmol) en solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 3,2 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h; a continuación, la mezcla de reacción se concentró a vacío para producir el compuesto del título (303 mg, cuant.). Espuma blanca, MS: 358,2 (M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 1, reemplazando el (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo por la amina apropiada y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico por el ácido carboxílico apropiado.

25

N.º	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	MS, m/e
1.1	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (intermedio 3.1) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)	372,2 (M+H) ⁺
1.2	clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona	(3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS-RN 1251013-07-6) / ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico (intermedio 5)	400,3 (M+H) ⁺

Intermedio 2**30 Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida**

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

A una solución incolora de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 1,00 g, 4,48 mmol), 4-metilmorfolina (1,36 g, 13,4 mmol) y ácido 4-sulfamoilbenzoico (900 mg, 4,48 mmol) en N,N-dimetilformamida (75 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,70 g, 4,48 mmol) a temperatura ambiente; después de 16 h, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. sat. de cloruro de amonio y acetato de etilo / 2-metiltetrahidrofurano. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. El residuo se trituró en acetato de etilo / heptano 1:1 para producir el compuesto del título (1,46 g, 82 %). Sólido blanco, MS: 394,5 (M-H)⁻.

40

Etapa 2: clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida

A una suspensión blanca de (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (1,44 g, 3,64 mmol) en 2-propanol (10 ml) se añadió solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 20 ml). La mezcla se agitó a temperatura ambiente durante 3 h y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se trituró en acetato de etilo para producir el compuesto del título (1,24 g, 98 %). Sólido blanco, MS: 296,4 (M+H)⁺.

45

Los siguientes intermedios se prepararon de acuerdo con el intermedio 2, reemplazando el (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo por la amina apropiada y el ácido 4-sulfamoilbenzoico por el ácido carboxílico apropiado.

50

N.º	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	MS, m/e
2.1	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 <i>tert</i> -butilo (intermedio 3) / ácido (+)-(R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 4)	262,6 (M+H) ⁺
2.2	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 <i>tert</i> -butilo (intermedio 3) / ácido 1H-benzo[d]-[1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺
2.3	clorhidrato de 6-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida	(3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (intermedio 3) / ácido 5-sulfamoilpicolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	297,1 (M+H) ⁺
2.4	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona	clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS-RN 1251013-07-6) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	286,5 (M+H) ⁺
2.5	clorhidrato de (1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)((3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS-RN 250275-15-1) / ácido 1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (CAS-RN 23814-12-2)	258,5 (M+H) ⁺

Intermedio 3

5 (3aS,6aS)-Hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

Etapa 1: (3R,4R)-3,4-Bis((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo

10 A una solución de (3R,4R)-3,4-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS-RN 895245-32-6; 2,97 g, 12,8 mmol) y N,N-diisopropiletilamina (9,96 g, 77,0 mmol) en diclorometano (70 ml) se añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (4,41 g, 38,5 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a 0 °C; después de 1 h, la mezcla de reacción se trató con solución ac. sat. de cloruro de amonio y se extrajo con acetato de etilo. 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 heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (4,22 g, 85 %). Aceite amarillo claro, MS: 332,4 (M - isobuteno + H)⁺.

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

20 A una solución de (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)metil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,22 g, 10,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se añadió carbonato de potasio (15,1 g, 109 mmol) y fenilmetanamina (3,5 g, 32,7 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 95 °C durante 45 h; a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se repartió entre acetato de etilo y agua. La fase orgánica se lavó con solución ac. sat. de cloruro de amonio, 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 acetato de etilo - metanol) produjo el compuesto del título (2,23 g, 68 %). Sólido amarillo claro, MS: 303,5 (M+H)⁺.

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

30 A una solución de (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-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)⁺.

35 Intermedio 3.1

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

40 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 3, reemplazando el (3R,4R)-3,4-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo por (3S,4S)-3,4-bis(hidroximetil)pirrolidin-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS-RN 895245-30-4). Sólido ceroso blanco, MS: 213,3 (M+H)⁺.

Intermedio 4

Ácido (+)-(R)-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 %). Sólido blanco, MS: 166,2 (M-H)⁻.

Intermedio 5

10

Ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico**Etapa 1: 6-Ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo**

15

A una suspensión de ácido 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxílico (CAS-RN 150190-28-6; 400 mg, 2,23 mmol) en metanol (4 ml) se añadió ácido sulfúrico (12 µl) y se calentó a 70 °C durante 48 h y, a continuación, se concentró a vacío. El residuo se suspendió en diclorometano (10 ml), a continuación el material insoluble se eliminó por filtración y el filtrado se evaporó para producir el compuesto del título (427 mg, 99 %). Semisólido marrón claro, MS: 194,1 (M+H)⁺.

20

Etapa 2: 2-Ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo

25

A una suspensión agitada de 6-ciclopropil-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (212 mg, 1,1 mmol) en acetonitrilo (5 ml) se añadieron carbonato de potasio (455 mg, 3,29 mmol) y 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano (CAS-RN 101691-94-5; 744 mg, 3,29 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y, a continuación, se evaporó a vacío. El residuo se purificó por cromatografía (sílice, gradiente de heptano / acetato de etilo) para producir el compuesto del título (188 mg, 59 %). Aceite incoloro, MS: 292,2 (M+H)⁺.

30

Etapa 3: ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico

35

A una solución de 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo (184 mg, 632 µmol) en tetrahidrofurano (2 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (53,0 mg, 1,26 mmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla se evaporó parcialmente para eliminar el tetrahidrofurano. La fase acuosa se repartió entre solución ac. de ácido clorhídrico 1 M 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 (218 mg, cuant.). Aceite incoloro, MS: 276,1 (M-H)⁻.

40

Intermedio 5.1**Ácido 2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotínico**

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 5, reemplazando el 4-(yodometil)tetrahidro-2H-pirano por 3-(bromometil)tetrahidro-2H-pirano (CAS-RN 116131-44-3). Sólido blanco, MS: 276,2 (M-H)⁻.

45

Intermedio 6**Ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico****Etapa 1: ácido 5-bromo-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico**

50

El ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (200 mg, 804 µmol) se combinó con dimetilsulfóxido (4 ml), hidróxido de potasio en polvo (135 mg, 2,41 mmol) y tetrahidrofuran-3-ol (109 mg, 1,21 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 50 °C durante 3 h y a temperatura ambiente durante 48 h y, a continuación, se repartió entre solución ac. de ácido clorhídrico 1 M y diclorometano. La fase orgánica se lavó con solución ac. de ácido clorhídrico 1 M, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (257 mg), que se usó directamente en la siguiente etapa. Aceite incoloro, MS: 286,1 (M-H)⁻.

55

Etapa 2: ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico

60

Una solución de ácido 5-bromo-6-(tetrahidrofuran-3-iloxi)nicotínico (223 mg, 697 µmol), ciclopropiltrifluoroborato de potasio (113 mg, 766 µmol), acetato de paladio(II) (3,1 mg, 13 µmol) y butil-di-1-adamantilfosfina (15 mg, 42 µmol) y carbonato de cesio (681 mg, 2,09 mmol) en tolueno (5 ml) y agua (1 ml) se purgó con argón tres veces y, a continuación, se calentó a reflujo durante 6 h. Después de enfriar, la mezcla de reacción se repartió entre solución ac. de hidróxido de sodio 1 M y diclorometano. La fase acuosa se acidificó con solución ac. de ácido clorhídrico 1 M y se extrajo con acetato de etilo. 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 ac. de amoníaco al 25 %

65

90:10:0,25) produjo el compuesto del título (104 mg, 60 %). Sólido blanco, MS: 250,1 (M+H)⁺.

Los siguientes intermedios se produjeron de forma análoga al intermedio 6, reemplazando el tetrahidrofuran-3-ol por el alcohol apropiado:

5

N.º	Nombre sistemático	Alcohol	MS, m/e
6.1	ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico	tetrahidro-2H-piran-4-ol	264,1 (M+H) ⁺
6.2	ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotínico	tetrahidro-2H-piran-3-ol	264,2 (M+H) ⁺

Intermedio 7

Ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico

10

Etapa 1: ácido 5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico

15

Una solución de ácido 5-bromo-6-cloronicotínico (200 mg, 804 µmol) y tetrahidro-2H-piran-4-amina (415 mg, 4.02 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (2 ml) se calentó a 220 °C durante 15 min en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se concentró a vacío y se purificó por cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol / solución ac. de amoníaco al 25 % 90:10:0,25) para producir el compuesto del título (133 mg, 50 %). Sólido blanquecino, MS: 299,0 (M+H)⁺.

Etapa 2: ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico

20

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 6, etapa 2 a partir de ácido 5-bromo-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotínico y ciclopropiltrifluoroborato de potasio. Sólido blanco, MS: 263,2 (M+H)⁺.

Intermedio 8

25

Ácido 6-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)nicotínico

30

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 6, etapa 1 a partir de ácido 6-cloro-5-(trifluorometil)nicotínico y oxetan-3-ol. Sólido amarillo claro, MS: 262,1 (M-H)⁻.

Intermedio 9

Ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico

35

Etapa 1: 3-bromo-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoato de metilo

40

A una solución de 3-bromo-4-hidroxibenzoato de metilo (200 mg, 848 µmol) en acetonitrilo (2 ml) se añadió carbonato de potasio (234 mg, 1,7 mmol) y 3-yodotetrahidrofuran (354 mg, 1,70 mmol). La mezcla de reacción se calentó a 80 °C durante 16 h y, a continuación, se repartió entre agua con hielo 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 (298 mg, aceite naranja), que se usó directamente en la siguiente etapa.

Etapa 2: ácido 3-bromo-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico

45

A una solución de 3-bromo-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoato de metilo (294 mg, 840 µmol) en tetrahidrofuran (2 ml) y agua (2 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (70 mg, 1,7 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 4 h y, a continuación, se evaporó parcialmente para eliminar el tetrahidrofuran. La solución acuosa restante se acidificó con solución de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (210 mg, 87 %). Sólido blanco, MS: 285,0 (M-H)⁻.

50

Etapa 3: ácido 3-ciclopropil-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico

55

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 6, etapa 2 a partir de ácido 3-bromo-4-(tetrahidrofuran-3-iloxi)benzoico y ciclopropiltrifluoroborato de potasio. Sólido blanquecino, MS: 247,1 (M-H)⁻.

Intermedio 9.1

Ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico

60

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 9, reemplazando el 3-bromo-4-hidroxibenzoato de

metilo por 3-bromo-5-hidroxi benzoato de metilo y el 3-yodotetrahydrofurano por 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano. Sólido marrón claro, MS: 275,3 (M-H).

Intermedio 10

Clorhidrato de 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Etapa 1: (3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

10 A una solución transparente de clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 3; 356 mg, 1,43 mmol) en diclorometano (10 ml) y N-metilmorfolina (145 mg, 1,43 mmol) se añadió 5-formil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxilato de *tert*-butilo (CAS-RN 354587-73-8; 425 mg, 1,72 mmol), triacetoxiborohidruro de sodio (394 mg, 1,86 mmol) y ácido acético (172 mg, 2,86 mmol). La suspensión blanca resultante se agitó a temperatura ambiente durante la noche durante 16 h. La mezcla se repartió entre hielo / acetato de etilo / solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol / solución ac de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (247 mg, 50 %). Espuma blanca, MS: 344,3 (M+H)⁺.

20 Etapa 2: clorhidrato de 5-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)-1H-benzo[d][1,2,3]triazol

Una solución incolora de (3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (243 mg, 708 μmol) en una solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 4 h; a continuación, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se suspendió en acetato de etilo y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (208 mg, cuant.). Sólido blanco, MS: 244,2 (M+H)⁺.

Intermedio 11

Ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico

Etapa 1: 6-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo

35 Una solución de 6-cloro-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (CAS-RN 6937-04-8; 100 mg, 533 μmol) y solución de dimetilamina (2 M en metanol, 533 μl, 1,07 mmol) en 1-metilpirrolidin-2-ona (1 ml) se calentó a 190 °C durante 10 min en un tubo sellado bajo irradiación de microondas. La mezcla de reacción se repartió entre hielo / acetato de etilo / solución acuosa saturada de cloruro de amonio. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo-metanol) produjo el compuesto del título (23 mg, 22 %). Sólido amarillo, MS: 197,1 (M+H)⁺.

40 Etapa 2: 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo

45 A una suspensión agitada de 6-(dimetilamino)-2-oxo-1,2-dihidropiridin-4-carboxilato de metilo (54 mg, 261 μmol) en acetonitrilo (2,5 ml) se añadieron carbonato de potasio (108 mg, 784 μmol) y 4-(yodometil)tetrahydro-2H-pirano (183 mg, 784 μmol). La mezcla de reacción se agitó durante 16 h a 80 °C y, a continuación, se evaporó directamente. La cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (54 mg, 70 %). Aceite amarillo claro, MS: 295,2 (M+H)⁺.

50 Etapa 3: ácido 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotínico

A una solución de 2-(dimetilamino)-6-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinato de metilo (54 mg, 183 μmol) en tetrahydrofurano (1 ml) y agua (1 ml) se añadió monohidrato de hidróxido de litio (15,4 mg, 367 μmol) y la mezcla resultante se agitó a temperatura ambiente durante 4 h. La mezcla se evaporó parcialmente para eliminar el tetrahydrofurano. La solución acuosa restante se acidificó con solución ac. de ácido clorhídrico 1 M. El precipitado se recogió mediante filtración y se secó para dar el compuesto del título (24 mg). Las aguas madres se saturaron con cloruro de sodio sólido y se extrajeron tres veces con acetato de etilo. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar otro parte del compuesto del título (20 mg). Rendimiento total: 44 mg (86 %). Sólido blanco, MS: 279,1 (M-H).

Intermedio 12

Clorhidrato de 6-(((3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona

65 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 10, reemplazando el 5-formil-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-1-carboxilato de *tert*-butilo por 2-oxo-2,3-dihidrobenzo[d]oxazol-6-carbaldehído (CAS-RN 54903-15-0). Sólido blanco, MS: 260,1 (M+H)⁺.

Intermedio 13**5 Clorhidrato de (3aR,6aR)-2-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,6,6a-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-5-carbonilo**

10 A una solución incolora de clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1; 100 mg, 223 µmol) y N-metilmorfolina (67,7 mg, 669 µmol) en diclorometano (2 ml) se añadió gota a gota una solución de trifosgeno (33,1 mg, 112 µmol) en diclorometano (2 ml) a 0 °C. La solución amarilla se agitó 30 min a 0 °C y, a continuación, a temperatura ambiente durante 16 h. La mezcla de reacción se repartió entre una solución ac. saturada de cloruro de amonio y diclorometano. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (114 mg, espuma blanca), que se usó directamente en la siguiente etapa.

15 Intermedio 13.1**Cloruro de (3aR,8aS)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrolol[3,4-d]azepin-2-carbonilo**

20 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 13, reemplazando el clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 1.1) por clorhidrato de (2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)((3aR,8aS)-octahidropirrolol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)metanona (intermedio 1.2). Espuma marrón claro, MS: 462,3 (M+H)⁺.

25 Intermedio 14**Clorhidrato de (5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona****30 Etapa 1: (3aR,6aR)-5-(6-cloro-5-ciclopropilnicotinoil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo**

35 A una solución incolora de clorhidrato de (3aR,6aR)-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 3.1; 600 mg, 2,41 mmol), 4-metilmorfolina (1,22 g, 12,1 mmol) y ácido 6-cloro-5-ciclopropilnicotínico (CAS-RN 1211588-13-4; 502 mg, 2,41 mmol) en N,N-dimetilformamida (12 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (1,01 g, 2,65 mmol) a temperatura ambiente; 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 combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol / solución ac de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (1,02 g, cuant.). Sólido amarillo claro, MS: 392,3 (M+H)⁺.

40 Etapa 2: (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

45 (3aR,6aR)-5-(6-cloro-5-ciclopropilnicotinoil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (300 mg, 712 µmol) se combinó con dimetilsulfóxido (6 ml), hidróxido de potasio en polvo (139 mg, 2,14 mmol) y (tetrahidro-2H-piran-4-il)metanol (CAS-RN 14774-37-9; 131 mg, 1,07 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h y, a continuación, se repartió entre agua con hielo y acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol / solución ac de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (340 mg, cuant.). Espuma blanca, MS: 472,4 (M+H)⁺.

50 Etapa 3: Clorhidrato de (5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona

55 Una solución incolora de (3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrolol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (336 mg, 705 µmol) en solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol) (4 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 2 h; a continuación, la mezcla de reacción se evaporó para dar el compuesto del título (299 mg, cuant.). Espuma blanca, MS: 372,3 (M+H)⁺.

60 Intermedio 15**((3aR,8aS)-Octahidropirrolol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona****65 Etapa 1: (3aR,8aS)-hexahidropirrolol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de 6-bencilo-2-*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; 505 mg, 1,82 mmol) en acetona (5 ml) y agua (5 ml) se añadió carbonato de sodio (387 mg, 3,65 mmol). La mezcla de reacción se enfrió a 0 °C y se añadió carbonoclorhidrato de bencilo (328 mg, 1,82 mmol). Después de 30 min, se retiró el baño de hielo; después de 23 h, la mezcla de reacción se repartió entre hielo y acetato de etilo. La fase orgánica combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice; gradiente de heptano-acetato de etilo) produjo el compuesto del título (625 mg, 91 %). Aceite amarillo claro, MS: 319,2 (M - isobuteno + H)⁺.

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

Una solución incolora de (3aR,8aS)-hexahidropirrol[3,4-d]azepin-2,6(1H,7H)-dicarboxilato de 6-bencilo-2-*terc*-butilo (605 mg, 1,62 mmol) en solución de cloruro de hidrógeno (5-6 M en 2-propanol, 5 ml) se agitó a temperatura ambiente durante 20 h y, a continuación, la mezcla de reacción se evaporó. El residuo se suspendió en *terc*-butil metil éter y acetato de etilo y el precipitado se recogió por filtración para dar el compuesto del título (455 mg, 91 %). Sólido blanco, MS: 275,1 (M+H)⁺.

Etapa 3: (3aR,8aS)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de bencilo

A una solución marrón clara de clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de bencilo (446 mg, 1,43 mmol), 4-metilmorfolina (726 mg, 7,17 mmol) y ácido (R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carboxílico (intermedio 4; 240 mg, 1,43 mmol) en N,N-dimetilformamida (8 ml) se añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (546 mg, 1,43 mmol) a temperatura ambiente; 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 combinada se lavó con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía del residuo (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano / metanol / solución ac de amoniaco al 25 % 90:10:0,25) produjo el compuesto del título (591 mg, 97 %). Espuma blanca, MS: 424,3 (M+H)⁺.

Etapa 4: ((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona

Una solución de (3aR,8aS)-2-((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-carboxilato de bencilo (567 mg, 1,34 mmol) en metanol (3 ml) y solución ac. de ácido clorhídrico 1 M (3 ml) se hidrogenó a temperatura ambiente durante 18 h a 3 bar. El disolvente se evaporó. El residuo se suspendió en diclorometano / metanol / solución ac. de amoniaco al 25 % 90:10:0,25 durante 1 h; a continuación, el material insoluble se eliminó por filtración. El filtrado se evaporó para dar el compuesto del título (367 mg, 95 %). Espuma blanca, MS: 290,2 (M+H)⁺.

Intermedio 16

[(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona

Etapa 1: (3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo

El compuesto del título se produjo de forma análoga al ejemplo 2, reemplazando el clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de *terc*-butilo (CAS-RN 1251013-07-6) y el ácido 5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotínico por ácido 3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)benzoico (intermedio 9.1). Espuma blanca, MS: 521,3 (M+Na)⁺.

Etapa 2: [(3aS,8aR)-2,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-6-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona

A una solución incolora de (3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (707 mg, 1,4 mmol) en diclorometano (10 ml) se añadió ácido trifluoroacético (1,6 g, 14 mmol). La mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante 14 h, a continuación se concentró, y el residuo se repartió entre acetato de etilo y solución ac. de hidróxido de sodio 2 M. La fase orgánica se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para producir el compuesto del título (564 mg, cuant.). Espuma amarilla clara, MS: 399,3 (M+H)⁺.

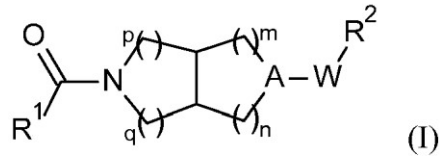
Intermedio 16.1

[(3aS,6aS)-2,3,3a,4,6,6a-Hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]pirrol-5-il]-[3-ciclopropil-5-(oxan-4-ilmetoxi)fenil]metanona

El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 16, reemplazando el (3aS,8aR)-3,3a,4,5,6,7,8,8a-octahidro-1H-pirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de *tert*-butilo por (3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (intermedio 3.1). Espuma amarilla clara, MS: 371,3 (M+H)⁺.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)



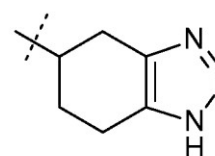
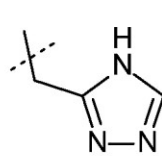
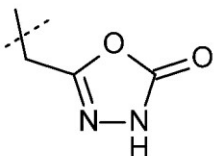
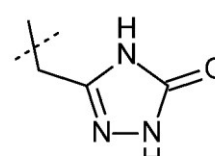
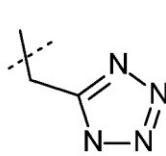
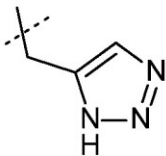
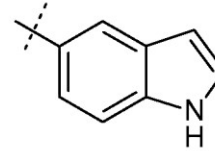
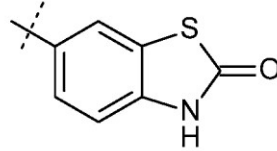
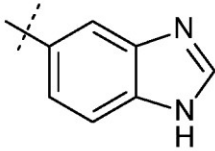
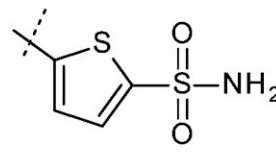
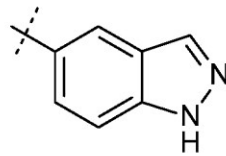
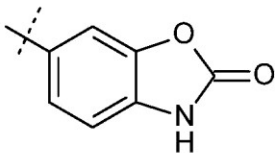
en la que

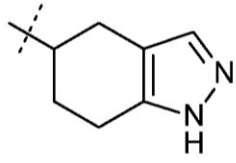
10 R^1 es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que fenilo sustituido y piridinilo sustituido están sustituidos con R^3 , R^4 y R^5 ;

A es -N- o -CH-;

15 W es -C(O)-, -C(O)O-, -S(O)₂-, -C(O)-NR¹⁰- o -CR⁶R⁷-;

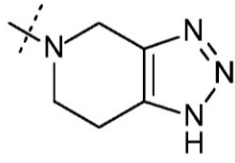
R^2 se selecciona de los sistemas de anillo B, C, D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O, P, Q, R, S, T, U, V, X, Z, AA, AB, AC, AD, AE, AF, AG, AH, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AP, AQ, AR, AS, AT, AU y AV;





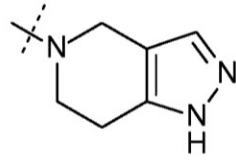
N

,



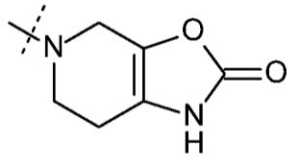
O

,



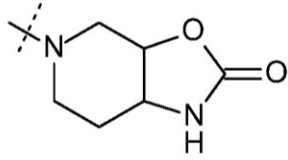
P

,



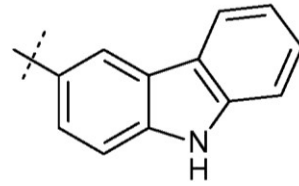
Q

,



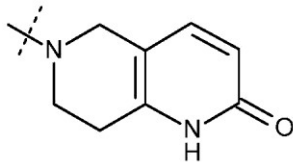
R

,



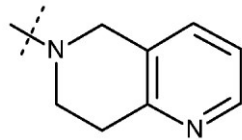
S

,



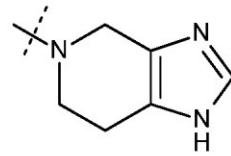
T

,



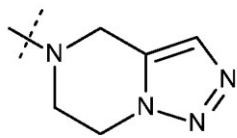
U

,



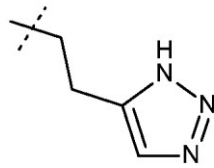
V

,



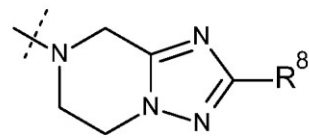
X

,



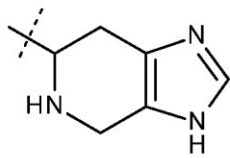
Z

,



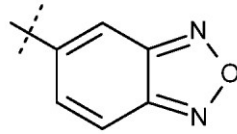
AA

,



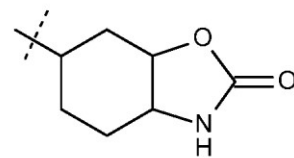
AB

,



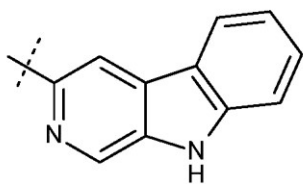
AC

,



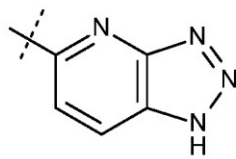
AD

,



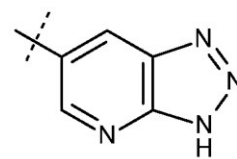
AE

,



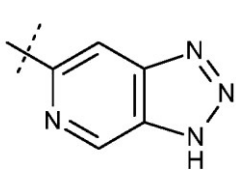
AF

,

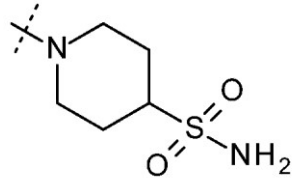


AG

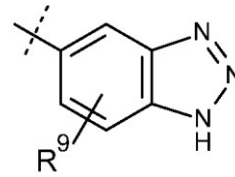
,



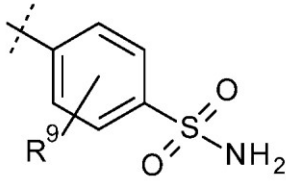
AH



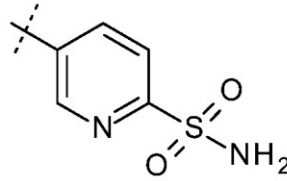
AI



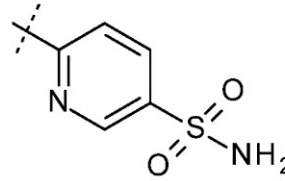
AJ



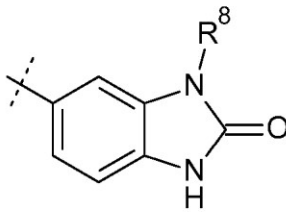
AK



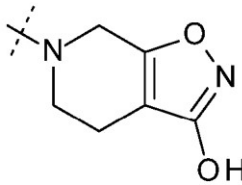
AL



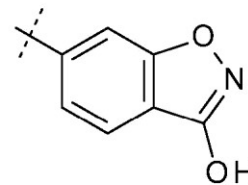
AM



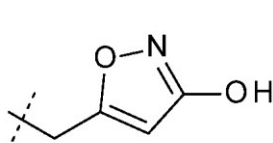
AN



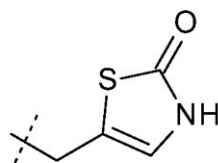
AO



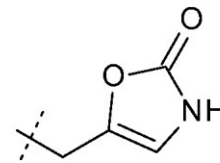
AP



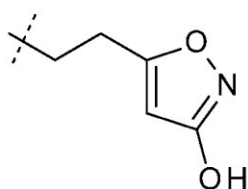
AQ



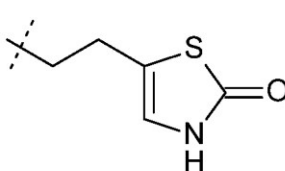
AR



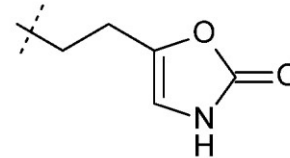
AS



AT



AU



AV

5 R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido o heterocicloalqualquilamino sustituido, en el que heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido, heterocicloalquilamino sustituido y heterocicloalqualquilamino sustituido están sustituidos con R¹¹, R¹² y R¹³;

R⁴ y R⁵ se seleccionan independientemente de H, amino, alquilamino, dialquilamino, alquilo, haloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, halógeno y ciano;

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

R⁶ y R⁷ se seleccionan independientemente de H y alquilo;

R⁸ es H, alquilo, haloalquilo o cicloalquilo;

R⁹ es H, alquilo, halógeno, haloalquilo y alcoxi;

R¹⁰ es H o alquilo;

R¹¹, R¹² y R¹³ se seleccionan independientemente de H, alquilo, alcoxi, cicloalquilo, cicloalcoxi, halógeno, haloalquilo y ciano;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es piridinilo sustituido con R³, R⁴ y R⁵.

3. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que R³ es heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido o heterocicloalquilamino sustituido, en el que heterocicloalcoxi sustituido, heterocicloalquilalcoxi sustituido y heterocicloalquilamino sustituido están sustituidos con R¹¹, R¹² y R¹³.

4. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que R⁴ es dialquilamino, haloalquilo, cicloalquilo o halógeno.

5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que R² se selecciona de los sistemas de anillo B, H, M, O, Z, AI, AJ, AK, AL, AM, AN, AO, AQ y AT.

6. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que

R¹ es piridinilo sustituido con R³, R⁴ y R⁵;

A es -N-;

W es -C(O)-;

R² es el sistema de anillo AJ;

R³ es heterocicloalquilalcoxi sustituido con R¹¹, R¹² y R¹³;

R⁴ es cicloalquilo;

R⁵ es H;

m y n son 1;

p y q son 2;

R⁹ es H;

R¹¹, R¹² y R¹³ son H;

o sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, seleccionado de

5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;

6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;

4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-

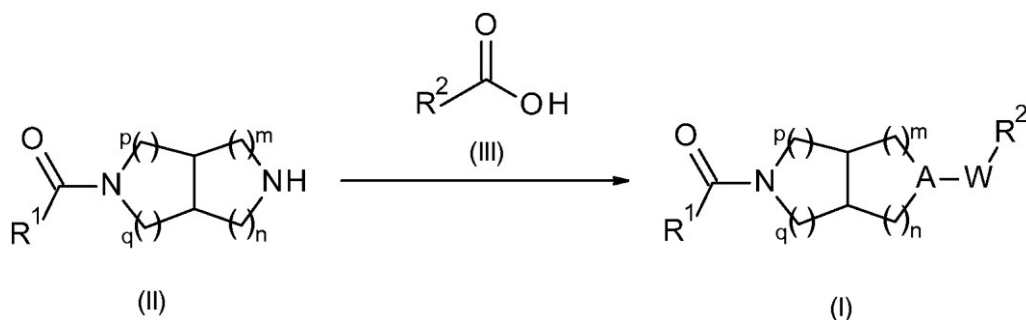
- carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 5 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 10 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)metanona;
- 15 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)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-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 20 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 25 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)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-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- 30 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-2-fluorobencenosulfonamida;
- 35 2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- 40 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 45 4-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 50 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-3-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 55 1-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-5-il)propan-1-ona;
- 60 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(2H)-il)(3-ciclopropil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona;
- 1-((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(1H-1,2,3-triazol-4-il)propan-1-ona;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-

- 4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 5 4-((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- 10 5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 15 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)oxazol-2(3H)-ona;
- 5-(3-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-oxopropil)tiazol-2(3H)-ona;
- 20 1-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)-3-(3-hidroxiisoxazol-5-il)propan-1-ona;
- 25 ((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)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)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-ilamino)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 30 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-3-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 35 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 40 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 45 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 50 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-3-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 55 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 60 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 6-(((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 65 ((3aS,6aS)-5-(2-(dimetilamino)-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-

- il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 5 ((3aR,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 4-((3aR,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 10 ((3aR,8aS)-6-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)fenil)metanona;
- 15 6-((3aR,6aR)-5-(3-ciclopropil-5-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)benzoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 6-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 20 6-((3aS,6aS)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 25 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 6-(((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)metil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- 30 ((3aS,6aS)-5-((1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 35 ((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- 1-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piperidin-4-sulfonamida;
- 40 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)metanona;
- 45 (3aR,8aS)-N-((1H-1,2,3-triazol-4-il)metil)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- (3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)-N-((3-hidroxiisoxazol-5-il)metil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-carboxamida;
- 50 (3aS,8aR)-6-[2-ciclopropil-6-(oxan-4-ilmetoxi)piridin-4-carbonil]-1,3,3a,4,5,7,8,8a-octahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carboxilato de 1H-triazol-4-ilmetilo;
- 55 5-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)(4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 60 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H-il)(2-cloro-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H-il)((S)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de
- 5 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 6-((3aR,6aR)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- 10 4-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 15 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 20 ((3aR,6aR)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(3-ciclopropil-4-(tetrahydrofuran-3-iloxi)fenil)metanona;
- 25 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-ilamino)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-ciclopropil-6-(tetrahydrofuran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 30 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-3-iloxi)piridin-3-il)metanona;
- 35 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)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-(oxetan-3-iloxi)-5-(trifluorometil)piridin-3-il)metanona;
- 40 ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 45 9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, seleccionado de
- 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 50 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahydro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 55 2-cloro-4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-3-fluorobencenosulfonamida;
- 60 ((3aR,8aS)-2-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 65 5-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-(tetrahydro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;

- 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)-1-metil-1H-benzo[d]imidazol-2(3H)-ona;
- 5 6-((3aR,6aR)-5-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-3-sulfonamida;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 10 ((3aR,8aS)-6-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- 15 6-((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)decahidropirrol[3,4-d]azepin-2-carbonil)benzo[d]oxazol-2(3H)-ona;
- ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(6,7-dihidro-1H-[1,2,3]triazolo[4,5-c]piridin-5(4H)-il)metanona;
- 20 ((3aR,8aS)-6-(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)isonicotinoil)octahidropirrol[3,4-d]azepin-2(1H)-il)(3-hidroxi-4,5-dihidroisoxazolo[5,4-c]piridin-6(7H)-il)metanona;
- y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
- 25 10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 09, seleccionado de
- 5-((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridin-2-sulfonamida;
- 30 ((3aS,6aS)-5-(1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)(2-ciclopropil-6-((tetrahidro-2H-piran-4-il)metoxi)piridin-4-il)metanona;
- ((3aS,6aS)-5-(5-ciclopropil-6-(tetrahidro-2H-piran-4-iloxi)nicotinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)((R)-4,5,6,7-tetrahidro-1H-benzo[d][1,2,3]triazol-5-il)metanona;
- 35 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.
11. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III), en la que R¹, R², m, n, p y q son como se define anteriormente, A es -N- y W es -C(O)-.
- 40



- 45 12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.
13. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 y un vehículo terapéuticamente inerte.
- 50 14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10 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.