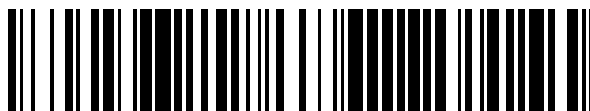


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 763 417**

51 Int. Cl.:

C07D 471/04 (2006.01)

C07D 487/04 (2006.01)

A61K 31/437 (2006.01)

A61K 31/407 (2006.01)

A61K 31/5517 (2006.01)

A61P 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **11.03.2014 PCT/EP2014/054631**

87 Fecha y número de publicación internacional: **18.09.2014 WO14139978**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **11.03.2014 E 14708891 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.10.2019 EP 2970256**

54 Título: **Nuevos derivados de octahidro-pirrol[3,4-c]-pirrol y análogos de los mismos como inhibidores de autotaxina**

30 Prioridad:

12.03.2013 EP 13158724

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

28.05.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

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

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 763 417 T3

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

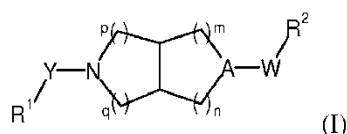
DESCRIPCIÓN

Nuevos derivados de octahidro-pirrolo[3,4-c]-pirrol y análogos de los mismos como inhibidores de autotaxina

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
10 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.

Los compuestos que pueden inhibir ATX se describen en el documento WO 2010/112124.

15 La presente invención proporciona compuestos novedosos de fórmula (I)



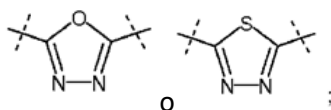
en la que

20 R¹ es cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, naftilo sustituido, naftilalquilo sustituido, naftiloxialquilo sustituido, naftilalquenilo sustituido, naftilalquinilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido, piridininalquenilo sustituido, piridininalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido,
25 tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido, isoquinolilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido en el que el cicloalquilo sustituido, cicloalquilalquilo sustituido, fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenoxialquilo sustituido, fenilcicloalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, fenilalquinilo sustituido, naftilo sustituido, naftilalquilo sustituido, naftiloxialquilo sustituido, naftilalquenilo sustituido, piridinilo sustituido, piridinilalquilo sustituido,
30 piridininalquenilo sustituido, piridininalquinilo sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenilalquilo sustituido, tiofenilalquenilo sustituido, tiofenilalquinilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido, isoquinolilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos con R⁷, R⁸ y R⁹;

R² es fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido, oxodihidropiridinilo o tiofenilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido y tiofenilo sustituido están sustituidos con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

Y

40 es -OC(O)-, -NR⁵C(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-,



A es -N- o CH-;

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

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

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

50 R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, alquilo, hidroxialquilo, haloalquilo, hidroxihaloalquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, cicloalquilalcoxi, cicloalcoxi, cicloalcoxialquilo, cicloalquilalcoxialquilo, alcoxi, alcoxialquilo, haloalcoxi, alcoxihaloalquilo, alcoxialcoxi, alcoxialcoxialquilo, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfanilo, haloalquilsulfanilo, cicloalquilsulfanilo, alquilsulfonilo, haloalquilsulfonilo, cicloalquilsulfonilo, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido, en los que aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes seleccionados
55 independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo, alcoxialquilo, alquilcarbonilo y

cicloalquilcarbonilo, y en los que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo, halógeno, haloalquilo, alcoxi y haloalcoxi, en los que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ no es H;

5 R¹⁰ es aminosulfonilo sustituido, alcoxicarbonilo, alquilcarbonilamino, alquilsulfonilamino, amino sustituido, carboxi, ciano, hidroxilo o tetrazolilo, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, cicloalquilalquilo, hidroxialquilo y alcoxialquilo;

10 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, alquilo, cicloalquilo, alcoxi, halógeno y haloalquilo;

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

o sales farmacéuticamente aceptables.

15 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 ATX y, de ahí que, se cree que la ATX es una fuente importante de LPA
20 extracelular. Los primeros experimentos con un prototipo de inhibidor de ATX han mostrado que un compuesto de este tipo 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 musculares lisas, activación plaquetaria, proliferación celular, quimiotaxia y otras. El LPA media sus efectos por medio de la señalización a varios receptores acoplados a proteínas G
25 (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 llaman receptores de LPA. El grupo prototípico consiste ahora en LPA1/Edg-2/VZG-1, LPA2/Edg-4 y LPA3/Edg-7. Recientemente se han descrito tres receptores de LPA adicionales, LPA4/p2y9/GPR23, LPA5/GPR92 y LPA6/p2Y5, que están más estrechamente relacionados con los receptores purinérgicos selectivos de nucleótidos que con los receptores prototípicos LPA1-
30 3. El eje de señalización ATX-LPA está implicado en una gran gama de funciones fisiológicas y fisiopatológicas, que incluyen, por ejemplo, función del sistema nervioso, desarrollo vascular, fisiología cardiovascular, reproducción, función del sistema inmunitario, inflamación crónica, metástasis y progresión tumoral, fibrosis orgánica, así como obesidad y/u otras enfermedades metabólicas tales como diabetes *mellitus*. Por lo tanto, la actividad incrementada de ATX y/o los niveles incrementados de LPA, la expresión alterada de receptores de
35 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.

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
40 con la actividad de la autotaxina y/o la actividad biológica del ácido lisofosfatídico (LPA).

Los compuestos de fórmula (I) o sus sales farmacéuticamente aceptables en el presente documento inhiben la actividad de 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
45 agentes para el tratamiento o prevención de enfermedades o afecciones en las que participa la actividad de 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
50 órganos.

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

- 5 El término "alquenilo" indica un grupo hidrocarburo lineal o ramificado monovalente de 2 a 7 átomos de carbono con al menos un doble enlace. En modos de realización particulares, el alquenilo tiene de 2 a 4 átomos de carbono con al menos un doble enlace. Los ejemplos de alquenilo incluyen etenilo, propenilo, prop-2-enilo, isopropenilo, n-butenilo e iso-butenilo. Un grupo alquenilo particular es etenilo.
- 10 El término "alcoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupo alcoxi incluyen metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi, n-butoxi, isobutoxi y *terc*-butoxi. Un grupo alcoxi particular incluye isopropoxi.
- 15 El término "alcoxialcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por otro grupo alcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxi incluyen metoximetoxi, etoximetoxi, metoxietoxi, etoxietoxi, metoxipropoxi y etoxipropoxi. Los grupos alcoxialcoxi particulares incluyen metoximetoxi y metoxietoxi.
- 20 El término "alcoxialcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxialcoxi. Los ejemplos de grupo alcoxialcoxialquilo incluyen metoximetoximetilo, etoximetoximetilo, metoxietoximetilo, etoxietoximetilo, metoxipropoximetilo, etoxipropoximetilo, metoximetoxietilo, etoximetoxietilo, metoxietoxietilo, etoxietoxietilo, metoxipropoxietilo y etoxipropoxietilo.
- 25 El término "alcoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoximetilo, etoximetilo, metoxietilo, etoxietilo, metoxipropilo, etoxipropilo e isopropoximetilo. Un grupo alcoxialquilo particular incluye metoximetilo, metoxietilo e isopropoximetilo.
- 30 El término "alcoxicarbonilo" indica un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alcoxi. Los ejemplos de grupos alcoxicarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi o etoxi. Un grupo alcoxicarbonilo particular incluye grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metoxi.
- 35 El término "alcoxihaloalquilo" indica un grupo haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo alcoxi. Los grupos alcoxialquilo ejemplares incluyen metoxitrifluoroetilo, etoxitrifluoroetilo, metoxitrifluoropropilo y etoxitrifluoropropilo.
- 40 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, iso-butilo y *sec*-butilo, pentilo. Los grupos alquilo particulares incluyen metilo, etilo, propilo e isopropilo. Un grupo alquilo más particular es metilo.
- 45 El término "alquilcarbonilo" indica un grupo de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo o etilo. Los grupos alquilcarbonilo particulares incluyen grupos de fórmula $-C(O)-R'$, en la que R' es metilo.
- 50 El término "alquilcarbonilamino" indica un grupo de fórmula $-NH-C(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilcarbonilamino incluyen grupos de fórmula $-NH-C(O)-R'$, en la que R' es metilo o etilo. Los grupos alquilcarbonilamino particulares incluyen grupos de fórmula $-NH-C(O)-R'$, en la que R' es metilo.
- 55 El término "alquilsulfanilo" indica un grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula $-S-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilsulfanilo particulares incluyen el grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es metilo.
- 60 El término "alquilsulfino" indica un grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfino incluyen grupos de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilsulfino particulares incluyen el grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es metilo.
- 65 El término "alquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo o *terc*-butilo. Los grupos alquilsulfonilo particulares incluyen el grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo.
- El término "alquilsulfonilamino" indica un grupo de fórmula $-NH-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo alquilo. Los ejemplos de grupos alquilsulfonilamino incluyen grupos de fórmula $-NH-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo o etilo. Los grupos alquilsulfonilamino particulares incluyen grupos de fórmula $-NH-S(O)_2-R'$, en la que R' es metilo.

El término "amino" indica un grupo -NH_2 .

5 El término "aminoalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo amino. Los ejemplos de aminoalquilo incluyen aminometilo, aminoetilo, amino-1-metil-etilo, aminopropilo, aminometilpropilo y aminopropilo. Los ejemplos particulares son aminometilo y aminoetilo.

10 El término "aminosulfonilo" indica un grupo $\text{-S(O)}_2\text{-NH}_2$.

El término "carbonilo" indica un grupo -C(O)- .

El término "carboxi" indica un grupo -COOH .

15 El término "ciano" indica un grupo $\text{-C}\equiv\text{N}$.

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.

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

25 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. Bicíclico significa un sistema de anillo que consiste en dos carbociclos saturados que tienen dos átomos de carbono en común. Los ejemplos de cicloalquilo monocíclico son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo, ciclohexilo o cicloheptilo. Los ejemplos de cicloalquilo bicíclico son biciclo[2.2.1]heptanilo o biciclo[2.2.2]octanilo. Los grupos cicloalquilo monocíclico particulares son ciclopropilo, ciclobutanilo, ciclopentilo y ciclohexilo. Un grupo cicloalquilo monocíclico más particular es ciclopropilo.

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

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

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

55 El término "cicloalquilcarbonilo" de fórmula -C(O)-R' , en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilcarbonilo incluyen grupos de fórmula -C(O)-R' , en la que R' es ciclopropilo.

El término "cicloalquilsulfanilo" indica un grupo de fórmula -S-R' , en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula -S-R' , en la que R' es ciclopropilo.

60 El término "cicloalquilsulfinilo" indica un grupo de fórmula -S(O)-R' , en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfinilo incluyen grupos de fórmula -S(O)-R' , en la que R' es ciclopropilo.

65 El término "cicloalquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$, en la que R' es un grupo cicloalquilo. Los ejemplos de grupos cicloalquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula $\text{-S(O)}_2\text{-R'}$, en la que R' es ciclopropilo.

- 5 El término "haloalcoxi" indica un grupo alcoxi en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se ha reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno. El término "perhaloalcoxi" indica un grupo alcoxi donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alcoxi se han reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalcoxi incluyen fluorometoxi, difluorometoxi, trifluorometoxi, trifluoroetoxi, trifluorometiletoxi, trifluorodimetiletoxi y pentafluoroetoxi. Un grupo haloalcoxi particular es trifluorometoxi.
- 10 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 los mismos o diferentes átomos de halógeno. El término "perhaloalquilo" indica un grupo alquilo donde todos los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se han reemplazado por los mismos o diferentes átomos de halógeno. Los ejemplos de haloalquilo incluyen fluorometilo, difluorometilo, trifluorometilo, trifluoroetilo, trifluorometiletilo y pentafluoroetilo. Un grupo haloalquilo particular es trifluorometilo.
- 15 El término "haloalquilsulfanilo" indica un grupo de fórmula $-S-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilsulfanilo incluyen grupos de fórmula $-S-R'$, en la que R' es trifluorometilo.
- 20 El término "haloalquilsulfinilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilsulfinilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)-R'$, en la que R' es trifluorometilo.
- 25 El término "haloalquilsulfonilo" indica un grupo de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es un grupo haloalquilo. Los ejemplos de grupos haloalquilsulfonilo incluyen grupos de fórmula $-S(O)_2-R'$, en la que R' es trifluorometilo.
- Los términos "halógeno" y "halo" se usan de manera intercambiable en el presente documento e indican flúor, cloro, bromo o yodo. Los halógenos particulares son cloro y flúor.
- 25 El término "hidroxi" indica un grupo $-OH$.
- 30 El término "hidroxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxil. Los ejemplos de hidroxialquilo incluyen hidroximetilo, hidroxietilo, hidroxil-1-metil-etilo, hidroxipropilo, hidroximetilpropilo y dihidroxipropilo. Los ejemplos particulares son hidroximetilo e hidroxietilo.
- 35 El término "hidroxihaloalquilo" indica un grupo haloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo haloalquilo se ha reemplazado por un grupo hidroxil. Los grupos hidroxihaloalquilo ejemplares incluyen hidroxitrifluoroetilo e hidroxitrifluoropropilo. Los grupos hidroxihaloalquilo particulares incluyen hidroxitrifluoroetilo.
- 40 El término "naftilalqueno" indica un grupo alqueno en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha reemplazado por un naftilalqueno. Un grupo naftilalqueno particular es naftilalqueno.
- 45 El término "naftilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un naftilo. Los grupos naftilalquilo particulares son naftilmetilo, naftiletilo y naftilpropilo.
- El término "naftiloxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo naftiloxil. Los grupos naftiloxialquilo ejemplares incluyen naftiloximetilo, naftiloxietilo y naftiloxipropilo.
- 50 El término "fenoxi" indica un grupo de fórmula $-O-R'$, en la que R' es un fenilo.
- 55 El término "fenoxialquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un grupo fenoxil. Los grupos fenoxialquilo ejemplares incluyen fenoximetilo, fenoxietilo y fenoxipropilo. Un grupo alcoxialquilo particular es fenoximetilo.
- 60 El término "fenilalqueno" indica un grupo alqueno en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alqueno se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalqueno particular es fenilalqueno.
- 65 El término "fenilalquilo" indica un grupo alquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquilo se ha reemplazado por un fenilo. Los grupos fenilalquilo particulares son bencilo, fenetilo y fenilpropilo. Unos grupos fenilalquilo más particulares son bencilo y fenetilo. Otro grupo fenilalquilo particular es bencilo.
- El término "fenilalquinilo" indica un grupo alquinilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo alquinilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilalquinilo particular es feniletinilo.
- El término "fenilcicloalquilo" indica un grupo cicloalquilo en el que al menos uno de los átomos de hidrógeno del grupo cicloalquilo se ha reemplazado por un fenilo. Un grupo fenilcicloalquilo particular es fenilciclopropilo.

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

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

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

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

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

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

25 El término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a las sales que conservan la eficacia biológica y 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 por la adición de una base inorgánica o una base orgánica al ácido libre. Las sales derivadas de una base inorgánica incluyen, pero no se limitan a, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio, magnesio y similares. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, pero no se limitan a sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, aminas sustituidas que incluyen aminas sustituidas naturales, aminas cíclicas y resinas de intercambio iónico básicas, tales como resinas de isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, trietilamina, tripropilamina, etanolamina, lisina, arginina, N-etilpiperidina, piperidina, polilimina y similares. Las sales farmacéuticamente aceptables particulares de los compuestos de fórmula (I) son las sales de sodio y potasio.

35 "Ésteres farmacéuticamente aceptables" significa que los compuestos de fórmula general (I) se pueden derivatizar en grupos funcionales para proporcionar derivados que se puedan convertir de nuevo en los compuestos precursores *in vivo*. Los ejemplos de dichos compuestos incluyen derivados de ésteres fisiológicamente aceptables y metabólicamente lábiles, tales como ésteres metoximetílicos, ésteres metiltiometílicos y ésteres pivaloiloximetílicos. Adicionalmente, cualquier equivalente fisiológicamente aceptable de los compuestos de fórmula general (I), similar a los ésteres metabólicamente lábiles, que pueden producir los compuestos precursores de fórmula general (I) *in vivo*.

45 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 de síntesis. Los grupos protectores se pueden retirar en el momento apropiado. Los grupos protectores ejemplares son grupos protectores amino, grupos protectores carboxi o grupos protectores hidroxilo. Los grupos protectores particulares son los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc), benciloxicarbonilo (Cbz), fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc) y bencilo (Bn). Otros grupos protectores particulares son los grupos *tert*-butoxicarbonilo (Boc) y fluorenilmtoxycarbonilo (Fmoc). Un grupo protector más particular es *tert*-butoxicarbonilo (Boc).

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

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

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

60 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.

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

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, más en particular compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento.

5 Otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, naftilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido o isoquinolilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, fenilalquilo sustituido, fenilalquenilo sustituido, naftilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido e isoquinolilo sustituido están sustituidos con R⁷, R⁸ y R⁹.

Un modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es fenilalquilo sustituido con R⁷, R⁸ y R⁹.

15 En otro modo de realización de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹ es 3,5-diclorobencilo, 4-trifluorometoxibencilo o 4-trifluorometoxifeniletilo.

20 La presente invención también se refiere a 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 el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con R¹⁰, R¹¹ y R¹².

Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es fenilo sustituido con R¹⁰, R¹¹ y R¹².

25 Otro modo de realización adicional de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es 4-aminosulfonilfenilo, 3-fluoro-4-aminosulfonilfenilo, 3-aminosulfonilpiridin-6-ilo o 2-aminosulfonilpiridin-5-ilo.

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

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 A es -N-.

35 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 W es -C(O)- o -S(O)₂-.

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 W es -C(O)-.

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 R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, alcoxi, haloalcoxi, halógeno, alquilsulfonilo y fenilo sustituido con un halógeno, y en la que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ no es H.

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

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

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 R⁸ es H, halógeno o alquilsulfonilo.

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 R⁸ es H o halógeno.

60 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 R⁹ es H.

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 R¹⁰ es aminosulfonilo.

65

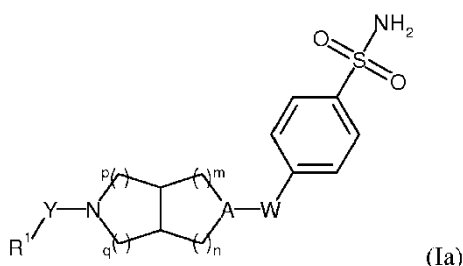
Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, alquilo y halógeno.

5 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 R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H y halógeno.

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 m y n son 1.

10 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 m, n, p y q son 1.

15 Otro modo de realización particular de la presente invención son compuestos de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento, en la que R² es 4-aminosulfonilfenilo y de fórmula (Ia).



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

(3aR,6aS)-5-(4-(N-metilsulfamoil)benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

25 (3aR,6aS)-5-(5-hidroxicoloinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(3aR,6aS)-5-(4-hidroxi-benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

trans-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

30 (3aR,6aS)-5-(5-sulfamoiltiofeno-2-carbonil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

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

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

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

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

40 (3aR,6aS)-5-(4-(metoxicarbonil)benzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

4-[(3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acriloil]-octahidro-pirrolo[3,4-d]azepina-2-carbonil]-bencenosulfonamida;

45 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

50 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

55 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-4-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-hidroxi-piridina-2-carbonil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-hidroxi-benzoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- (3aR,6aS)-5-(4-acetamidobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 15 (3aR,6aS)-5-(5-acetamidopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilfenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 20 (3aR,6aS)-5-(4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- ácido 4-((3aR,6aS)-5-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzoico;
- (3aR,6aS)-5-(5-(metilsulfonamido)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 25 éster 3-cloro-5-metanosulfonil-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 30 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 35 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 40 4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilolil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-[(3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-naftaleno-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 45 4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinoleína-3-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-[(3aR,6aS)-5-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 50 4-[(3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-quinoleína-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 4-[(3aR,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-[3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 55 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzenosulfonamida;
- 60 (+)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (-)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 65 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

- 5 (3aR,6aS)-5-(4-(N-metilsulfamoil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(5-hidroxipicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(4-hidroxibenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 10 *trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(5-sulfamoiltiofeno-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 15 (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(4-aminobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(5-aminopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 20 (3aR,6aS)-5-(4-cianobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(4-(metoxicarbonil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 25 4-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acriloil]-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carbonil)-
 bencenosulfonamida;
 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-
 30 2-carboxílico;
 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil)-hexahidro-
 pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
 35 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-
 pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-4-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-
 pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
 40 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-
 pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-
 45 pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
 éster 4-trifluorometoxi bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-hidroxi-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-
 2-carboxílico;
 50 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-hidroxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-
 carboxílico;
 (3aR,6aS)-5-(4-acetamidobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(5-acetamidopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 55 (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilfenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 (3aR,6aS)-5-(4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 60 ácido 4-((3aR,6aS)-5-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzoico;
 (3aR,6aS)-5-(5-(metilsulfonamido)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
 65 éster 3-cloro-5-metanosulfonil-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-
 2-carboxílico;

- éster 2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilol]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 15 4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-naftaleno-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinoleína-3-carbonil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 20 4-((3aR,6aS)-5-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-quinoleína-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 25 4-((3aS,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aS,6aR)-5-[3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 30 4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 35 (+)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (-)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrolo[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 40 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- amida del ácido 5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfónico;
- 45 5-((3aS,6aS)-5-(4-etoxiquinoleína-2-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-2-sulfonamida;
- éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 50 éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 55 éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 60 éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico; 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
- 65 (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

5 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

10 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

15 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

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

20 (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

25 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

30 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

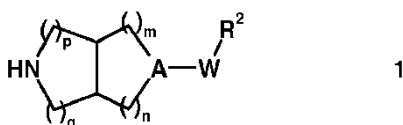
4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

35 éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

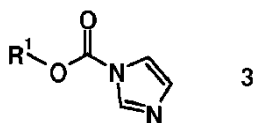
40 y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos. Los procedimientos para la fabricación de compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento son un objetivo de la invención.

La preparación de 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 por procedimientos descritos en el presente documento o conocidos por el experto en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía (quiral) o cristalización. Los sustituyentes e índices usados en la siguiente descripción de los procedimientos tienen la significación dada en el presente documento.

50 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.



55 Por ejemplo, la amina 1 se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula R¹-O-C(O)-Cl (2), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (3), dando lugar a un compuesto de fórmula (I) en la que Y es -OC(O)-.



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.

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

Los ésteres de imidazol-1-carboxilato 3 se sintetizan a partir de los alcoholes correspondientes de fórmula R¹-OH, por reacción con 1,1'-carbonildiimidazol. La reacción se realiza a temperatura ambiente, en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o acetonitrilo. Los ésteres de imidazol-1-carboxilato 3 típicamente no se aíslan sino que se hacen reaccionar directamente con aminas 1 como se describe anteriormente.

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

De forma alternativa, la amina 1 se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula R¹-N(R⁵)-C(O)-Cl (4) o, en el caso donde R⁵ es H, con un isocianato de fórmula R¹-NCO (5), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que Y es -NR⁵C(O)-.

Las N-(clorocarbonil)aminas (4) se sintetizan a partir de las aminas correspondientes de fórmula R¹-N(R⁵)H por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno, como se describe en la literatura.

Los isocyanatos 5 están disponibles comercialmente o se pueden preparar a partir de las aminas correspondientes de fórmula R¹-NH₂, por reacción con fosgeno o un equivalente de fosgeno (por ejemplo, difosgeno, trifosgeno, 1,1'-carbonildiimidazol) usando las condiciones descritas en la literatura.

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

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

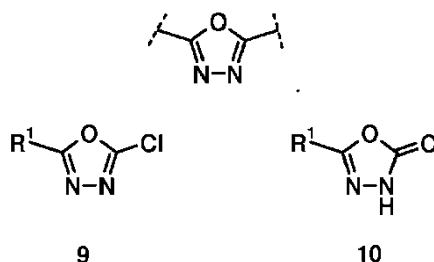
Los ácidos carboxílicos (6) y los haluros de acilo (7) están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en el presente documento o en la literatura.

De forma alternativa, la amina 1 se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R¹-SO₂Cl (8), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que Y es -S(O₂)-. 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.

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

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

60



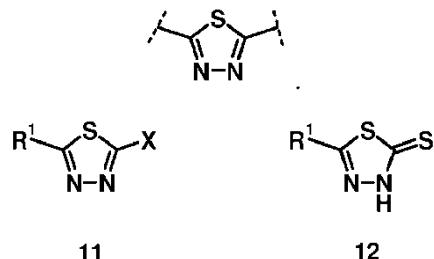
5 En el caso donde se producen los compuestos de fórmula (I) a partir de amina **1** y cloro-oxadiazol **9**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

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

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

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

20 De forma alternativa, la amina **1** se hace reaccionar con un reactivo de halo-tiadiazol adecuado de fórmula general **11** (X = Cl o Br), o con el reactivo de tiadiazoltiona **12**, dando lugar a compuestos de (I) en la que Y es



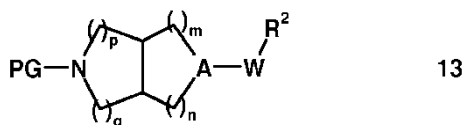
25 En el caso donde se producen los compuestos de fórmula (I) a partir de amina **1** y halo-tiadiazol **11**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida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

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

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

40 Los halo-tiadiazoles **11** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura.

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



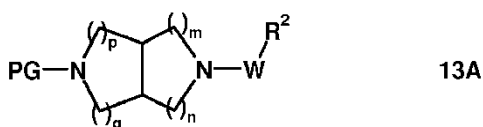
45 Los grupos protectores (GP) adecuados son *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro benciloxicarbonilo. La desprotección de los intermedios **13** se puede realizar usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.

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

5 De forma alternativa, en el caso donde el GP es *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.

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

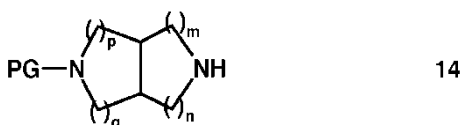
10



El GP es un grupo protector adecuado, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro benciloxicarbonilo.

15

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



20

Por ejemplo, **14** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general X-CR³R⁴-R² (**15**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO₂CH₃, dando lugar a **13A**, en el que W es -CR³R⁴-. Esta reacción se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

25

De forma alternativa, para los compuestos de fórmula **13A**, en la que W es -CR³R⁴-, R⁴ es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R³ es H, la amina **14** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general R⁴-C(O)-R² (**16**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a **13A**. Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

30

De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula R²-COOH (**17**), dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es -C(O)-. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-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-trispirrolidino-fosfonio, en disolventes apróticos tales 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, diisopropiltilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

40

De forma alternativa, la amina **14** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R²-SO₂Cl (**18**), dando lugar a compuestos de fórmula **13A**, en la que W es -S(O₂)-. 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, diisopropiltilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

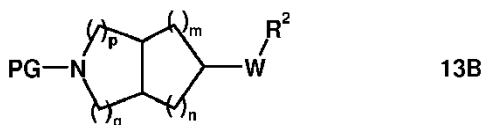
45

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

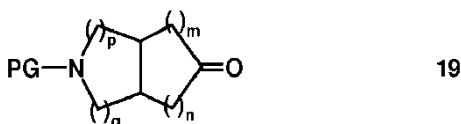
50

Los intermedios **13** en los que A es C-H se representan por la fórmula general **13B**, en la que el GP es un grupo protector adecuado, por ejemplo, *tert*-butoxicarbonilo, benciloxicarbonilo y benciloxicarbonilo sustituido tal como 3,5-dicloro benciloxicarbonilo.

55

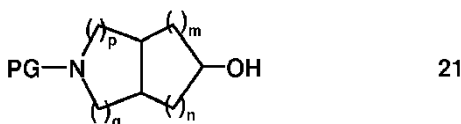


El compuesto **13B**, en el que W es $-NR^6-$, se produce a partir de la cetona **19** por reacción con una amina de fórmula $HN(R^9)R^2$ (**20**) en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.



Las cetonas **19** y las aminas **20** están disponibles comercialmente o se pueden preparar como se describe en la literatura.

El compuesto **13B**, en el que W es $-O-$ o $-S-$, se produce a partir del alcohol **21** usando procedimientos y reactivos conocidos en la técnica.



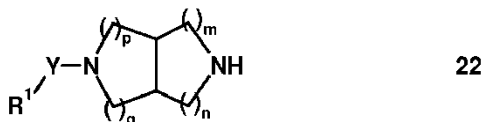
Por ejemplo, el alcohol **24** se hace reaccionar a temperatura ambiente con fenol $HO-R^2$ o tiofenol $HS-R^2$ en presencia de trifetilfosfina y un dialquilazodicarboxilato, por ejemplo, diisopropilazodicarboxilato o dietilazodicarboxilato, en un disolvente tal como tolueno, diclorometano o tetrahidrofurano,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

De forma alternativa, la conversión del alcohol **21** en el metanosulfonato correspondiente usando cloruro de metanosulfonilo en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -20 °C y +30 °C, y el tratamiento del metanosulfonato intermedio con fenol $HO-R^2$ o tiofenol $HS-R^2$ en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida o acetonitrilo, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, da lugar a **13B**, en el que W es $-O-$ o $-S-$.

El compuesto **13B**, en el que W es $-SO_2-$, se produce a partir del compuesto **13B**, en el que W es $-S-$, por oxidación con un reactivo adecuado, por ejemplo, peróxido de hidrógeno o ácido 3-cloroperbenzoico, en un disolvente tal como ácido fórmico, ácido acético o diclorometano, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los alcoholes **21** se producen a partir de cetonas **19** usando un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio, en un disolvente tal como metanol, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

Los compuestos de fórmula (I), en la que A es N se pueden producir a partir de precursores de amina de fórmula general **22** por reacción con reactivos apropiados, usando procedimientos conocidos en la técnica.



Por ejemplo, una amina de fórmula **22** se hace reaccionar con agentes alquilantes de fórmula general $X-CR^3R^4-R^2$ (**15**) donde X es un grupo saliente tal como Cl, Br, I u OSO_2CH_3 , dando lugar a compuestos de fórmula (I), en la que A es N y W es $-CR^3R^4-$. Esta reacción se realiza en un disolvente tal como tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina o carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y 100 °C.

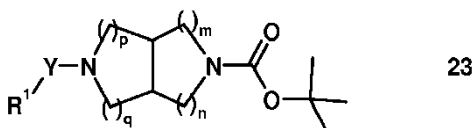
De forma alternativa, una amina de fórmula **22** se hace reaccionar con aldehídos o cetonas de fórmula general $R^4-C(O)-R^2$ (**16**) en una reacción de aminación reductora, dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N, W es $-CR^3R^4-$, R^4 es hidrógeno, alquilo o cicloalquilo y R^3 es H. Esta reacción se realiza en presencia de un agente reductor adecuado, por ejemplo, borohidruro de sodio o triacetoxiborohidruro de sodio, en un

disolvente tal como metanol, ácido acético, tetrahidrofurano, 1,2-dicloroetano o mezclas de los mismos, a temperaturas entre 0 °C y 50 °C.

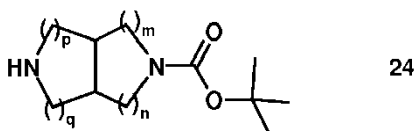
De forma alternativa, la amina **22** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula $R^2\text{-COOH}$ (**17**), dando lugar a compuestos de fórmula (I) en la que A es N y W es $-\text{C(O)}-$. La reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento tal como 1,1'-carbonildiimidazol, 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 tales 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, diisopropiltilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

De forma alternativa, la amina **22** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula $R^2\text{-SO}_2\text{Cl}$ (**18**), dando lugar a (I) en la que A es N y W es $-\text{S(O)}_2-$. 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, diisopropiltilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

Las aminas **22** se pueden sintetizar a partir de sus derivados de carbamato de *terc*-butilo de fórmula **23** 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 **23** se pueden sintetizar a partir de precursores de amina de fórmula **24** y reactivos apropiados, usando procedimientos bien conocidos en la técnica.



Por ejemplo, una amina de fórmula **24** se hace reaccionar con un éster de cloroformiato adecuado de fórmula $R^1\text{-O-C(O)-Cl}$ (**2**), o con un éster de imidazol-1-carboxilato de fórmula (**3**), dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-\text{OC(O)}-$. 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, diisopropiltilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

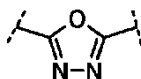
De forma alternativa, una amina de fórmula **24** se hace reaccionar con una N-(clorocarbonil)amina adecuada de fórmula $R^1\text{-N(R}^5\text{)-C(O)-Cl}$ (**4**) dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-\text{NR}^5\text{C(O)}-$, o con un isocianato de fórmula $R^1\text{-NCO}$ (**5**) dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-\text{NR}^5\text{C(O)}-$ y R^5 es H.

De forma alternativa, la amina **24** se hace reaccionar con un ácido carboxílico adecuado de fórmula $R^1\text{-COOH}$ (**6**), dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-\text{C(O)}-$. 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 tales 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, diisopropiltilamina, 4-metilmorfolina y/o 4-(dimetilamino)piridina.

La amina **24** también se puede hacer reaccionar con reactivos de acilación adecuados, tales como cloruros de acilo de fórmula $R^1\text{-COCl}$ (**7**) para proporcionar compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-\text{C(O)}-$. La reacción se realiza en un disolvente tal como diclorometano, tetrahidrofurano o N,N-dimetilformamida, en presencia de una base tal como trietilamina o 4-metilmorfolina, a temperaturas entre 0 °C y 80 °C.

De forma alternativa, la amina **24** se hace reaccionar con un cloruro de sulfonilo adecuado de fórmula R^1-SO_2Cl (**8**), dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es $-S(O_2)-$. La reacción se realiza en un disolvente adecuado tal como diclorometano, tetrahidrofurano, N,N-dimetilformamida, acetonitrilo, acetona, agua o mezclas de los mismos, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, diisopropilamina, piridina, hidrogenocarbonato de potasio, carbonato de potasio, a temperaturas entre 0 °C y el punto de ebullición del disolvente o mezcla de disolventes.

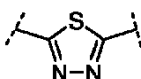
De forma alternativa, la amina **24** se hace reaccionar con un reactivo de cloro-oxadiazol adecuado de fórmula general **9**, o con el reactivo de oxadiazolona **10**, dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es



En el caso donde se produce **23** a partir de amina **24** y cloro-oxadiazol **9**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso donde se produce **23** a partir de amina **24** y oxadiazolona **10**, la reacción se realiza en presencia de un agente de acoplamiento, por ejemplo, hexafluorofosfato de benzotriazol-1-il-oxi-tris-(dimetilamino)-fosfonio, y una base, por ejemplo, diisopropilamina o 4-metilmorfolina, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, como se describe en la literatura).

De forma alternativa, la amina **24** se hace reaccionar con un reactivo de halo-tiadiazol adecuado de fórmula general **11** (X es Cl o Br), o con el reactivo de tiadiazoltiona **12**, dando lugar a compuestos de fórmula **23**, en la que Y es



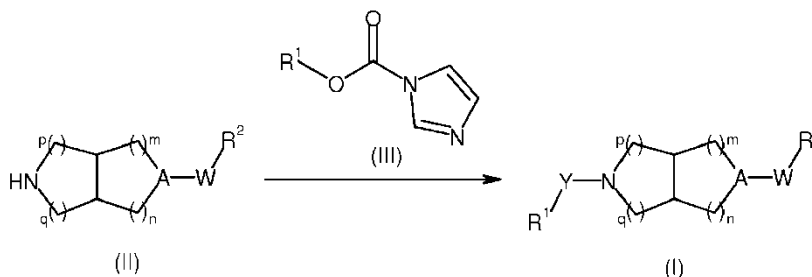
En el caso donde se produce **23** a partir de amina **24** y halo-tiadiazol **11**, la reacción se realiza en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio, trietilamina o 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, en un disolvente tal como tolueno, etanol, N,N-dimetilformamida o 1,4-dioxano, a temperaturas entre 20 °C y 150 °C.

En el caso donde se produce **23** a partir de amina **24** y tiadiazoltiona **12**, la reacción se realiza en un disolvente tal como etanol o N,N-dimetilformamida, a temperaturas entre 20 °C y 100 °C, como se describe en la literatura.

De forma alternativa, la amina **24** se acila con un haluro de haloalcanoilo, por ejemplo, cloruro de bromoacetilo, en presencia de una base, por ejemplo, trietilamina, en un disolvente tal como diclorometano o tetrahidrofurano, a temperaturas entre -78 °C y +20 °C, dando lugar al intermedio de haloalcanamida correspondiente, que en presencia de una base, por ejemplo, carbonato de potasio o carbonato de cesio, en un disolvente tal como N,N-dimetilformamida, experimenta una reacción de sustitución nucleófila con un fenol sustituido, dando lugar a compuestos de fórmula **28**, en la que Y es $-C(O)-$ y R^1 es fenoalquilo sustituido.

Las aminas de fórmula **24** están disponibles comercialmente o se pueden producir como se describe en la literatura o en la sección experimental.

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);



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

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

5 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.

10 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.

15 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 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 trasplante de órganos.

20 Las afecciones renales incluyen, pero no se limitan a, lesión renal aguda y nefropatía crónica con y sin proteinuria, incluyendo la insuficiencia renal terminal (IRT). Con más detalle, esto incluye aclaramiento de creatinina disminuido y tasa de filtración glomerular disminuida, 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, nefroesclerosis maligna (tal como retracción isquémica, flujo sanguíneo renal reducido y arteriopatía renal), hinchazón y proliferación de células intracapilares (endoteliales y mesangiales) y/o extracapilares (falciformes) como en entidades de nefritis glomerular, esclerosis glomerular segmentaria focal, nefropatía por IgA, vasculitis/enfermedades generalizadas, así como rechazo agudo y crónico de trasplante renal.

30 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.

35 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.

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

45 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.

50 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.

55 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 otras lesiones vasculares.

60 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.

65 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.
- 5 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.
- 10 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.
- 15 En otro modo de realización, los compuestos de fórmula (I) o sus sales y ésteres farmacéuticamente aceptables se pueden usar para el tratamiento o la profilaxis del prurito crónico colestásico o no colestásico.
- 20 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.
- 25 La presente invención también se refiere a un compuesto de acuerdo con la fórmula (I) como se describe en el presente documento para su uso en el tratamiento o la profilaxis de afecciones renales, afecciones hepáticas y enfermedades fibróticas.
- 30 La presente invención también se refiere 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, afecciones inflamatorias, afecciones del sistema nervioso, enfermedades fibróticas y rechazo agudo y crónico de trasplante de órganos.
- 35 La presente invención también se refiere 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.
- 40 En un modo de realización particular, la afección renal se selecciona del grupo que consiste en lesión renal aguda, enfermedad renal crónica, nefropatía diabética, rechazo agudo de trasplante renal y nefropatía crónica por aloinjerto.
- En otro modo de realización particular, la afección renal es una lesión renal aguda.
- En otro modo de realización particular, la afección renal es una enfermedad renal crónica.
- 45 En otro modo de realización particular, la afección renal es nefropatía diabética.
- En otro modo de realización particular, la afección renal es un rechazo agudo de trasplante renal.
- 50 En otro modo de realización particular, la afección renal es nefropatía crónica por aloinjerto.
- En un modo de realización particular, la afección hepática es un rechazo agudo y crónico de trasplante hepático.
- En un modo de realización particular, la afección inflamatoria es artritis.
- 55 En un modo de realización particular, la afección del sistema nervioso es dolor neuropático.
- En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es peritonitis encapsulante.
- 60 En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es fibrosis pulmonar idiopática.
- En otro modo de realización, la enfermedad fibrótica es esteatosis hepática no alcohólica, fibrosis hepática o cirrosis hepática.
- 65 Un modo de realización de la presente invención son también los compuestos de fórmula (I) como se describe en el presente documento, cuando se fabrican de acuerdo con uno cualquiera de los procedimientos descritos.

Procedimientos de ensayo**PRODUCCIÓN DE ATX DE LONGITUD COMPLETA HUMANA, CON Y SIN MARCA HIS**

5 **Clonación de autotaxina (ATX - ENPP2):** el ADNc se preparó a partir de ARN total de células hematopoyéticas humanas comerciales y se usó como molde en la PCR de extensión solapada para generar un ORF 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.

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

20 **Purificación de ATX:** Se acondicionaron 20 litros de sobrenadante de cultivo para ultrafiltración añadiendo Brij 35 a una concentración final de un 0,02 % y ajustando el pH a 7,0 usando HCl 1 M. A continuación, el sobrenadante se microfiltró en primer lugar 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 NiSO₄ a una concentración final de 1 mM. El sobrenadante aclarado se aplicó a continuación a una columna HisTrap (GE Healthcare) previamente equilibrada en Na₂HPO₄ 50 mM, pH 7,0, NaCl 0,5 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 %, NaN₃ al 0,02 %. La columna se lavó por etapas con el mismo tampón que contenía imidazol 20 mM, 40 mM y 50 mM, respectivamente. La proteína se eluyó posteriormente usando un gradiente lineal de imidazol hasta 0,5 M en 15 volúmenes de columna. Las fracciones 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 por cromatografía de exclusión por tamaño en Superdex S-200 de grado preparativo (XK 26/100) (GE Healthcare) en BICINE 20 mM, pH 8,5, NaCl 0,15 M, glicerol al 10 %, CHAPS al 0,3 %, NaN₃ al 0,02 %. El rendimiento final de proteína después de la purificación fue de 5-10 mg de ATX por litro de sobrenadante de cultivo. La proteína se almacenó a -80 °C.

ENSAYO DE INHIBICIÓN DE LA ENZIMA ATX HUMANA

45 La inhibición de ATX se midió por 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 prepararon como sigue:

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

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

60 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.

65

ES 2 763 417 T3

Los compuestos de prueba (madre 10 mM en DMSO, 8 μ l) se obtuvieron en placas de muestra de 384 pocillos (Corning Costar n.º 3655) y se diluyeron con 8 μ l de DMSO. Se realizaron diluciones en serie por filas transfiriendo 8 μ l 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 μ l a placas de ensayo de 384 pocillos (Corning Costar n.º 3702). A continuación, se añadieron 15 μ l de solución de ATX 41,7 nM (concentración final 30 nM), se mezcló cinco veces y a continuación se incubó durante 15 minutos a 30 °C. Se añadieron 10 μ l de solución de sustrato MR121 (concentración final 1 μ M), se mezcló 30 veces y a continuación se incubó durante 15 minutos a 30 °C. A continuación se midió la fluorescencia cada 2 minutos durante 1 hora (placa de Perkin Elmer: lector de visión multimodo); intensidad de luz: 2,5 %; tiempo de exposición: 1,4 s, filtro: Fluo_630/690 nm) y los valores de CI_{50} se calcularon a partir de estas lecturas.

Los valores de CI_{50} para los ejemplos de la presente invención se dan en la tabla a continuación:

Ejemplo	CI_{50} (μ M)	Ejemplo	CI_{50} (μ M)	Ejemplo	CI_{50} (μ M)
1	1,156	1.01	0,293	1.02	0,444
1.03	0,007	1.19	0,004	7.02	0,003
1.04	0,008	1.20	0,019	7.03	0,004
1.05	0,004	1.21	0,118	8	0,0085
1.06	0,255	1.22	0,007	8.01	0,0075
1.07	6,108	1.23	0,004	8.02	0,014
1.08	1,1995	1.24	0,012	8.03	0,0055
1.09	0,118	1.25	0,002	8.04	0,1665
1.10	0,002	1.26	0,01	8.05	0,093
1.11	0,001	2	0,342	8.06	0,003
1.12	0,44	2.01	1,5	8.07	0,001
1.13	0,001	3	0,031	8.08	0,0015
1.14	0,064	4	0,573	8.09	0,001
1.15	0,0585	5	1,3445	9A	0,004
1.16	0,001	6	0,6225	9B	0,005
1.17	0,025	7	0,0145		
1.18	0,013	7.01	0,001		

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

Los compuestos de fórmula (I) y sus sales farmacéuticamente aceptables se pueden usar como medicamentos (por ejemplo, en forma de preparaciones farmacéuticas). Las preparaciones farmacéuticas se pueden administrar

por vía interna, tal como por vía oral (por ejemplo, en forma de comprimidos, comprimidos recubiertos, grageas, cápsulas de gelatina dura y blanda, soluciones, emulsiones o suspensiones), por vía nasal (por ejemplo, en forma de pulverizaciones nasales) o por vía rectal (por ejemplo, en forma de supositorios). Sin embargo, la administración también se puede efectuar por vía parenteral, tal como por vía intramuscular o por vía intravenosa (por ejemplo, en forma de soluciones inyectables).

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

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.

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.

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

La dosificación puede variar dentro de límites amplios y, por supuesto, se ajustará a los 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. Sin embargo, quedará claro que se puede sobrepasar el límite superior dado en el presente documento cuando se demuestre que está indicado.

La invención se ilustra a continuación en el presente documento por los 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 por los procedimientos descritos en el presente documento o por procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, tales como, por ejemplo, cromatografía quiral o cristalización.

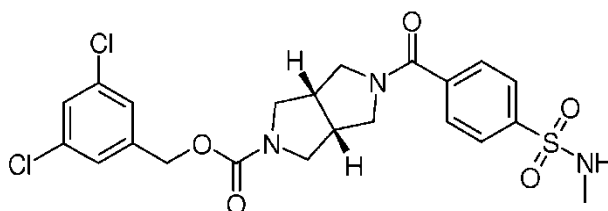
Ejemplos

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

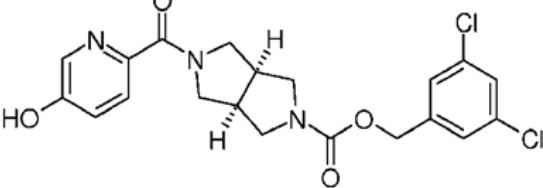
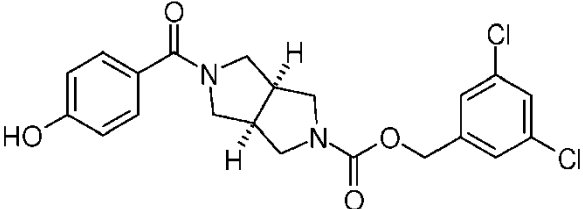
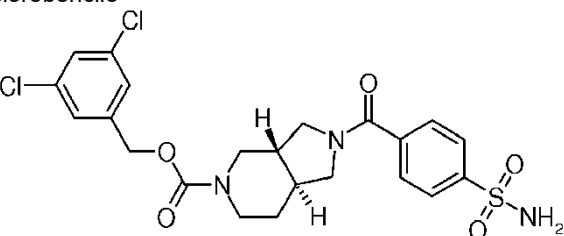
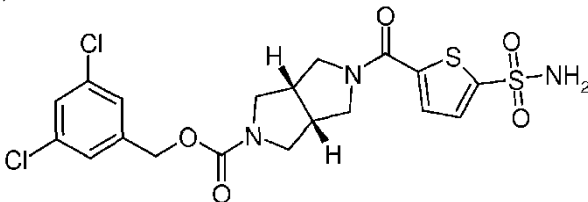
Abreviaturas: ac. = acuoso; CAS-RN = número de registro del Chemical Abstracts Service; HPLC = cromatografía de líquidos de alto rendimiento; EM = espectro de masas; sat. = saturado

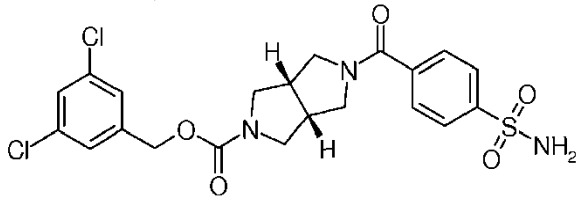
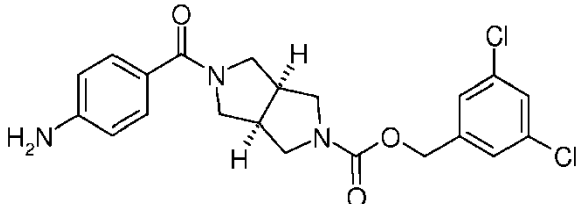
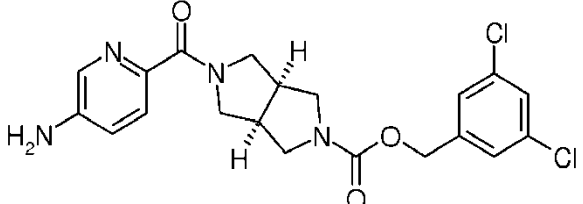
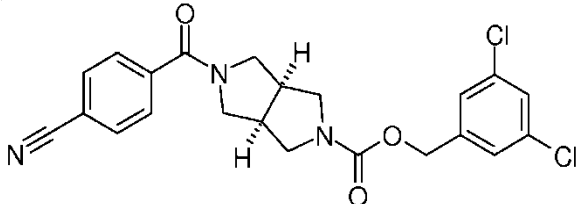
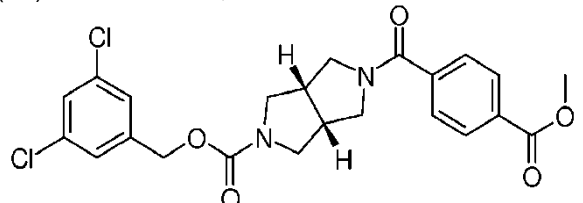
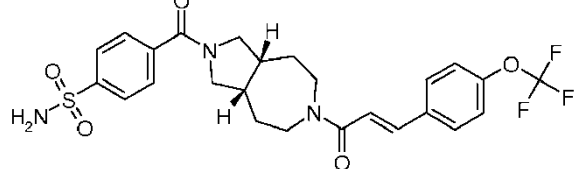
Ejemplo 1

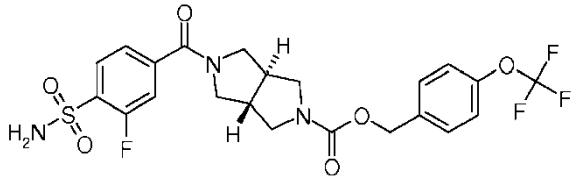
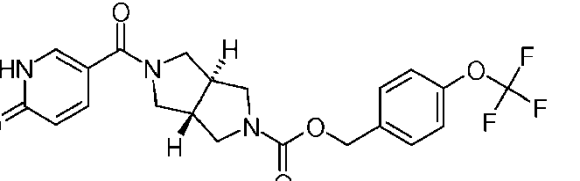
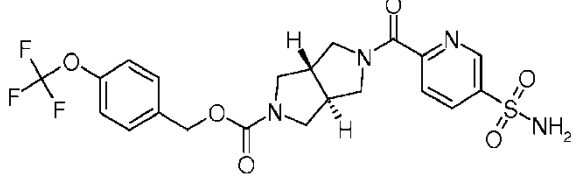
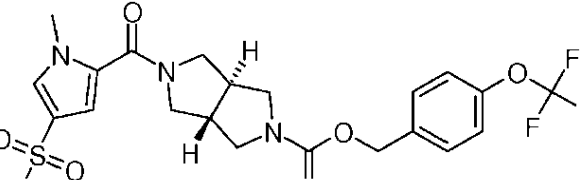
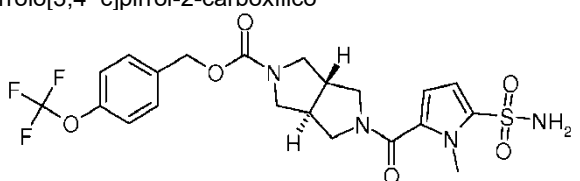
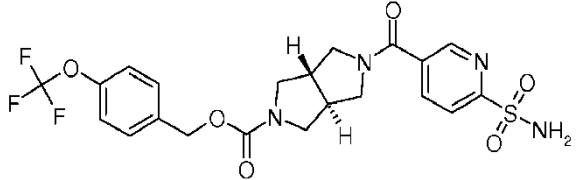
(3aR,6aS)-5-(4-(N-metilsulfamoyl)benzoyl)hexahidropirrollo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

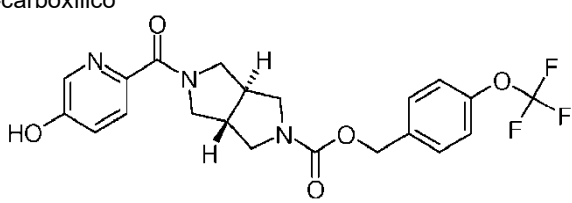
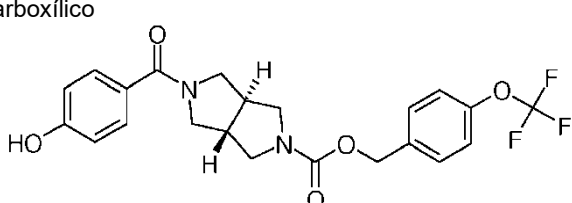
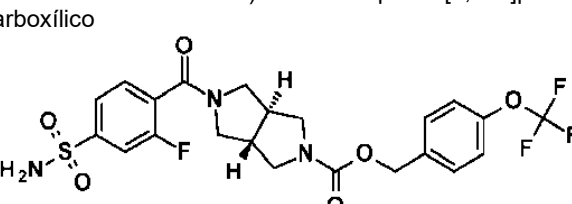
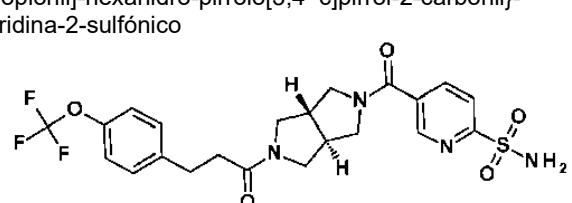
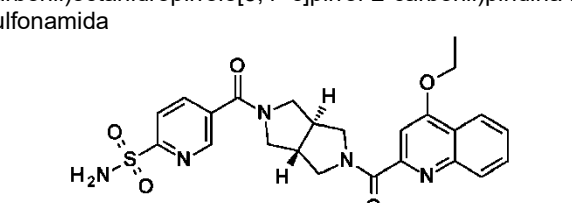
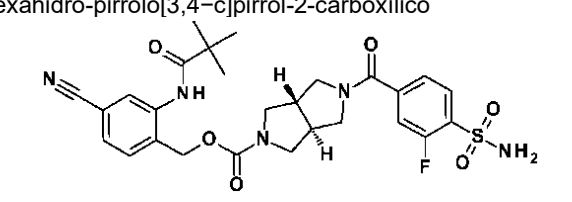


- 5 A una solución de clorhidrato de (3aR, 6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1; 40 mg, 114 μ mol), 4-metilmorfolina (57,5 mg, 569 μ mol) y ácido 4-(N-metilsulfamoil)benzoico (24,5 mg, 114 μ mol) en N,N-dimetilformamida (2 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (43,3 mg, 114 μ mol) a 0 °C, a continuación se permitió que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente durante 16 h. Después de dividir entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio sat. ac., se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de acetato de etilo-metanol) dio el compuesto del título (58 mg, 99 %). Espuma blanca, EM: 512,3 (M+H)⁺.
- 10 Se prepararon los siguientes ejemplos de acuerdo con el ejemplo 1, reemplazando clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por la amina apropiada y ácido 4-(N-metilsulfamoil)benzoico por el ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	EM, m/e
1.01	(3aR,6aS)-5-(5-hidroxipicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 5-hidroxipicolínico	436,2 (M+H) ⁺
1.02	(3aR,6aS)-5-(4-hidroxibenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 4-hidroxibenzoico	435,2 (M+H) ⁺
1.03	<i>trans</i> -2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aS,7aS)-hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1.1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	512,5 (M+H) ⁺
1.04	(3aR,6aS)-5-(5-sulfamoiltiofeno-2-carbonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 5-sulfamoiltiofeno-2-carboxílico	504,3 (M+H) ⁺

1.05	(3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoi)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	498,3 (M+H) ⁺
1.06	(3aR,6aS)-5-(4-aminobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 4-aminobenzoico	434,4 (M+H) ⁺
1.07	(3aR,6aS)-5-(5-aminopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / clorhidrato de ácido 5-aminopicolínico	435,4 (M+H) ⁺
1.08	(3aR,6aS)-5-(4-cianobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-3,5-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 4-cianobenzoico	444,2 (M+H) ⁺
1.09	(3aR,6aS)-5-(4-(metoxicarbonil)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo 	Clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1) / ácido 4-(metoxicarbonil)-benzoico	477,2 (M+H) ⁺
1.10	4-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acriloi]l)-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	Clorhidrato de (E)-1-((3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepin-6(7H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)prop-2-en-1-ona (intermedio 2) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	538,5 (M+H) ⁺

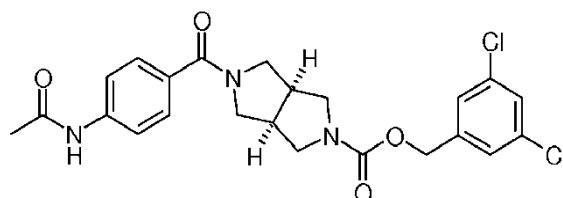
1.11	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 3-fluoro-4-sulfamoil-benzoico (CAS-RN 244606-37-9)	532,5 (M+H) ⁺
1.12	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 6-oxo-1,6-dihidropiridina-3-carboxílico	452,5 (M+H) ⁺
1.13	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 5-sulfamoilpicolinico (CAS-RN 1308677-67-9)	515,5 (M+H) ⁺
1.14	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-4-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 1-metil-4-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico (CAS-RN 878218-38-3)	517,5 (M+H) ⁺
1.15	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carboxílico (CAS-RN 306936-62-9)	517,5 (M+H) ⁺
1.16	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 6-sulfamoilnicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	515,6 (M+H) ⁺

1.17	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-hidroxi-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 5-hidroxicolinico	452,4 (M+H) ⁺
1.18	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-hidroxi-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 4-hidroxibenzoico	451,4 (M+H) ⁺
1.19	<p>Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico (intermedio 1.2) / ácido 2-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	530,3 (M-H)
1.20	<p>Amida del ácido 5-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxifenil)-propionil]-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-piridina-2-sulfónico</p> 	Diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona (intermedio 2.2) / ácido 6-sulfamoilnicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	513,3 (M+H) ⁺
1.21	<p>5-((3aS,6aS)-5-(4-etoxiquinoleína-2-carbonil)octahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carbonil)piridina-2-sulfonamida</p> 	Clorhidrato de (4-etoxiquinolein-2-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona (intermedio 2.1) / ácido 6-sulfamoilnicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	496,2 (M+H) ⁺
1.22	<p>Éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico</p> 	Clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-ciano-2-pivalamidobencilo (intermedio 1.3) / ácido 3-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 244606-37-9)	570,3 (M-H)

1.23	Éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-ciano-2-pivalamidobencilo (intermedio 1.3) / ácido 6-sulfamoilnicotínico (CAS-RN 285135-56-0)	553,3 (M-H)
1.24	Éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-ciano-2-pivalamidobencilo (intermedio 1.3) / ácido 4-sulfamoilbenzoico	552,3 (M-H)
1.25	Éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-ciano-2-pivalamidobencilo (intermedio 1.3) / ácido 2-fluoro-4-sulfamoilbenzoico (CAS-RN 714968-42-0)	570,4 (M-H)
1.26	Éster 4-ciano-2-(2,2-dimetil-propionilamino)-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 4-ciano-2-pivalamidobencilo (intermedio 1.3) / ácido 5-sulfamoilpicolínico (CAS-RN 1308677-67-9)	553,3 (M-H)

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

5

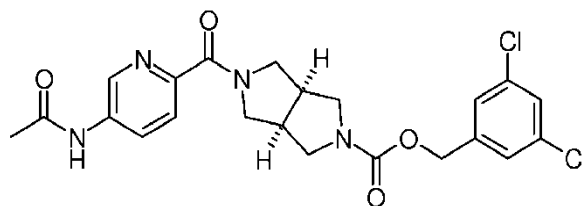


10

Se añadió cloruro de acetilo (8,7 mg, 110 μ mol) a 0 °C a una suspensión de (3aR,6aS)-5-(4-aminobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.06; 40 mg, 92,1 μ mol) y trietilamina (28,0 mg, 276 μ mol) en diclorometano (1 ml). Se retiró el baño de hielo, a continuación después de 90 min, se añadió otra porción de cloruro de acetilo (5,8 mg, 73 μ mol), a continuación después de otras 2 h, se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano y salmuera. Se secó la capa orgánica 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 (27 mg, 61 %). Espuma blanca, EM: 476,4 (M+H)⁺.

15

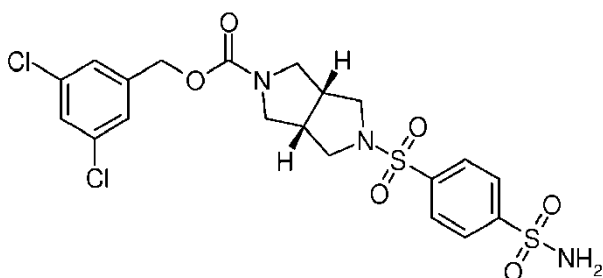
Ejemplo 2.1**(3aR,6aS)-5-(5-acetamidopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



Se produjo el compuesto del título de forma análoga al ejemplo 2, reemplazando (3aR,6aS)-5-(4-aminobenzoyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo por (3aR,6aS)-5-(5-aminopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.07). Sólido blanco, EM: 477,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 3

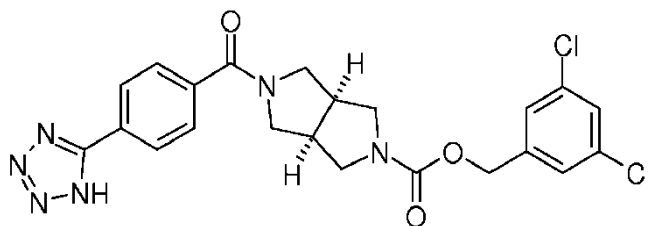
10 **(3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilfenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



15 A una suspensión de clorhidrato de (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (intermedio 1; 50 mg, 142 μ mol) y piridina (112 mg, 1,42 mmol) en tetrahidrofurano (1 ml) se le añadió una solución de cloruro de 4-sulfamoilbenceno-1-sulfonilo (32,7 mg, 128 μ mol) en tetrahidrofurano (1 ml) a 0 °C, a continuación se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 16 h. Después de dividir entre acetato de etilo y solución de hidrogenocarbonato de sodio ac. sat., se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo en acetato de etilo para producir el
20 compuesto del título (45 mg, 59 %). Sólido amarillo claro, EM: 532,1 (M-H).

Ejemplo 4

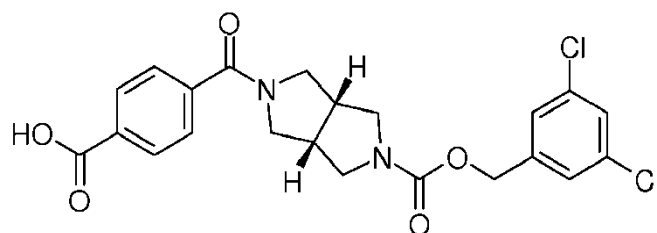
25 **(3aR,6aS)-5-(4-(1H-tetrazol-5-il)benzoyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo**



30 A una solución de (3aR,6aS)-5-(4-cianobenzoyl)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.08; 83 mg, 187 μ mol) en 2-propanol (4 ml) y agua (5 ml) se le añadió ácido de sodio (24,3 mg, 374 μ mol) y bromuro de cinc (21,0 mg, 93,4 μ mol). Se calentó la mezcla de reacción a 80 °C durante 16 h, a continuación se añadió otra porción de ácido de sodio (24,3 mg, 374 μ mol) y bromuro de cinc (21,0 mg, 93,4 μ mol), a continuación después de otras 14 h, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y agua.
35 Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice; gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol 4:1) dio el compuesto del título (46 mg, 51 %). Espuma blanca, EM: 487,4 (M+H)⁺.

Ejemplo 5

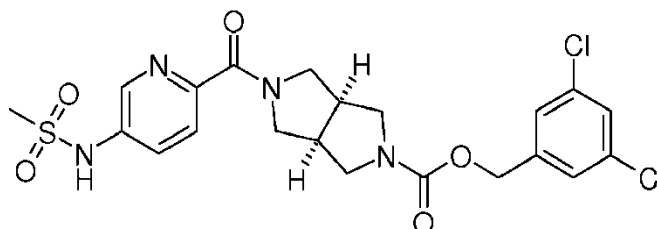
40 **Ácido 4-((3aR,6aS)-5-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzoico**



A una solución de (3aR,6aS)-5-(4-(metoxicarbonil)benzoil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.09; 82 mg, 172 μmol) en tetrahidrofurano (1,5 ml) se le añadió solución de hidróxido de sodio ac. 2 M (515 μl , 1,03 mmol). Se agitó la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 2 h, a continuación se calentó a 50 °C durante 3 h, a continuación se dividió entre acetato de etilo y solución de ácido clorhídrico ac. 1 M. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (74 mg, 93 %). Sólido blanco, EM: 463,6 (M-H).

10 Ejemplo 6

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



15

Etapa 1: (3aR,6aS)-5-(5-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-picolinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

Se añadió gota a gota una solución de cloruro de metanosulfonylo (21 mg, 184 μmol) en diclorometano (0,5 ml) a 0 °C a una solución de (3aR,6aS)-5-(5-aminopicolinoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.07; 40 mg, 91,9 μmol) y trietilamina (27,9 mg, 276 μmol) en diclorometano (1 ml). Se retiró el baño de hielo, a continuación después de 18 h, se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano y agua. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. La cromatografía (gel de sílice, gradiente de diclorometano a diclorometano/metanol/solución de amoníaco ac. al 25 % 95:5:0,25) produjo el compuesto del título (42 mg, 77 %). Espuma blanca, EM: 591,4 (M+H)⁺.

25

Etapa 2: (3aR,6aS)-5-(5-(metilsulfonamido)picolinoil)hexahidro-pirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo

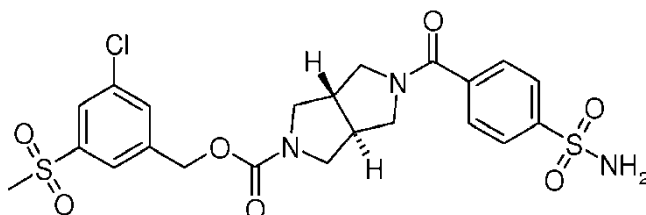
30

A una solución de (3aR,6aS)-5-(5-(N-(metilsulfonyl)metilsulfonamido)-picolinoil)hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (36 mg, 60,9 μmol) en tetrahidrofurano (0,5 ml) se le añadió solución de hidróxido de sodio ac. 1 M (122 μl , 122 μmol), a continuación después de 1 h, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio ac. sat. Se lavó la capa orgánica con agua y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (29 mg, 93 %). Espuma blanca, EM: 513,4 (M+H)⁺.

35

Ejemplo 7

Éster 3-cloro-5-metanosulfonyl-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidropirrolo[3,4-c]pirrol-2-carboxílico



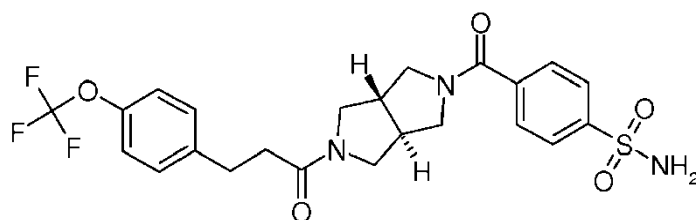
A una solución de (3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol (intermedio 5; 23,3 mg, 105 μmol) en acetonitrilo (4 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (18,0 mg, 111 μmol) a temperatura ambiente, a continuación después de 2 h se añadieron trietilamina (53,4 mg, 527 μmol) y clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida (intermedio 4; 35 mg, 105 μmol) y se calentó la mezcla de reacción a reflujo durante 15 h. Después de enfriar, se dividió la mezcla de reacción entre acetato de etilo y solución de cloruro de amonio ac. sat. Se volvió a extraer la capa acuosa con acetato de etilo, a continuación se lavaron las capas orgánicas combinadas con salmuera, se secaron sobre sulfato de magnesio, se filtraron y se evaporaron. Se trituró el residuo en éter metil-*tert*-butílico para dar el compuesto del título (26 mg, 46 %). Sólido blanco, EM: 542,5 (M+H)⁺.

Se prepararon los siguientes ejemplos de acuerdo con el ejemplo 7, reemplazando clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por la amina apropiada y (3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol por el alcohol apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Amina / Alcohol	EM, m/e
7.01	Éster 2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / (2-fluoro-4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	532,5 (M+H) ⁺
7.02	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / (4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	514,6 (M+H) ⁺
7.03	Éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	Clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4) / (4-(trifluorometoxi)-fenil)metanol	514,5 (M+H) ⁺

Ejemplo 8

4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida

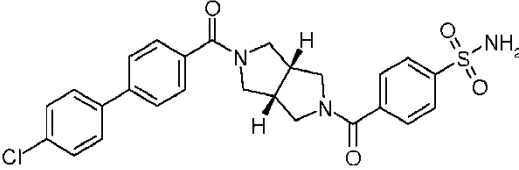
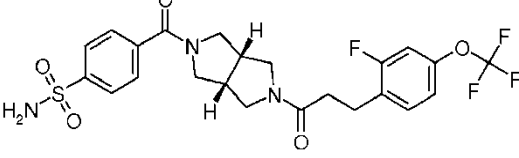
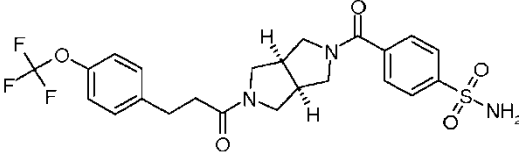
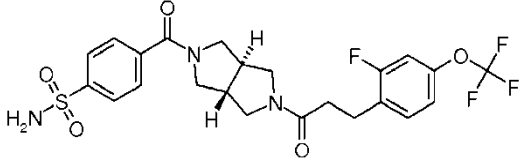


A una suspensión blanca de clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida (intermedio 4; 40 mg, 121 μmol), N-metilmorfolina (61,0 mg, 603 μmol) y ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico (28,2 mg, 121 μmol) en N,N-dimetilformamida (5 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (45,8 mg, 121 μmol) a 0 °C, y se retiró el baño de hielo después de 15 min. Después de 16 h, se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano y solución de hidrogenocarbonato de sodio ac. sat. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro de amonio ac.

sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Después de la trituración en éter metil-*tert*-butílico, se recogió el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (44 mg, 71 %). Sólido blanco, EM: 512,5 (M+H)⁺.

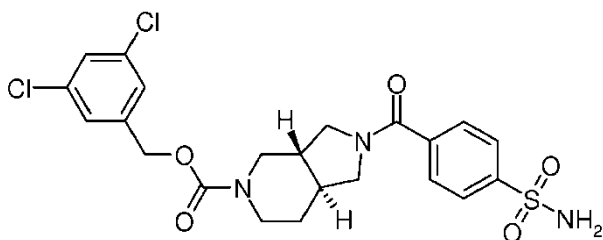
- 5 Se produjeron los siguientes ejemplos de forma análoga al ejemplo 8, reemplazando clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida por la amina apropiada y ácido 3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propanoico por el ácido carboxílico apropiado.

Ej.	Nombre sistemático	Amina / Ácido carboxílico	EM, m/e
8.01	4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acriloil]-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida	Clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4) / ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)acrilico	510,5 (M+H) ⁺
8.02	4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-naftaleno-2-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 4-isopropoxi-2-naftoico (CAS-RN 1368865-02-4)	508,4 (M+H) ⁺
8.03	4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinoleína-3-carbonil]-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 1-(2,2,2-trifluoroetoxi)-isoquinoleína-3-carboxílico (CAS-RN 1096982-79-4)	549,6 (M+H) ⁺
8.04	4-((3aR,6aS)-5-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 1-metil-5-(trifluorometoxi)-1H-indol-2-carboxílico (CAS-RN 1257122-42-1)	537,5 (M+H) ⁺
8.05	4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-quinoleína-2-carbonil)-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 4-isopropoxiquinoleína-2-carboxílico (CAS-RN 1406553-19-2)	509,6 (M+H) ⁺

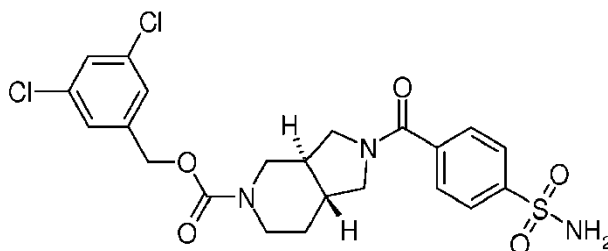
8.06	4-[(3aS,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-hexahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil]-bencenosulfonamida 	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 4'-clorobifenil-4-carboxílico (CAS-RN 5748-41-4)	510,5 (M+H) ⁺
8.07	4-((3aS,6aR)-5-[3-(2-fluoro-4-trifluorometoxifenil)-propionil]-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-propanoico (CAS-RN 1240257-16-2)	530,3 (M+H) ⁺
8.08	4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida 	Clorhidrato de 4-((3aR,6aS)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4.1) / ácido 3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)propanoico	512,3 (M+H) ⁺
8.09	4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida 	Clorhidrato de 4-((3aR,6aR)-octahidropirroló[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida (intermedio 4) / ácido 3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)-propanoico (CAS-RN 1240257-16-2)	530,5 (M+H) ⁺

Ejemplos 9A y 9B

- 5 (-)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo y (+)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirroló[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo



10 y



Se separó el racemato, *trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo (ejemplo 1.03; 60 mg, 117 µmol) por HPLC preparativa usando una columna Reprosil Chiral-NR como fase estacionaria y heptano/etanol 3:2 como fase móvil. Esto produjo el enantiómero (-) de elución más rápida (ejemplo 9A; 23 mg, 38 %; sólido blanco, EM: 512,4 (M+H)⁺), y el enantiómero (+) de elución más lenta (ejemplo 9B; 22 mg, 36 %; espuma naranja, EM: 512,4 (M+H)⁺).

Intermedios

10 Intermedio 1

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

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

A una solución marrón claro de (3,5-diclorofenil)metanol (425 mg, 2,35 mmol) en diclorometano (7 ml) se le añadió N,N'-carbonildiimidazol (401 mg, 2,47 mmol). Se agitó la solución a temperatura ambiente durante 3 h, a continuación se añadió (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (CAS-RN 250275-15-1; 526 mg, 2,35 mmol), a continuación después de 15 h, se dividió la mezcla de reacción entre solución de ácido clorhídrico ac. 1 M y diclorometano. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó para dar el compuesto del título (972 mg, 99 %). Aceite viscoso marrón claro, EM: 359,2 (M-C(CH₃)₃+H)⁺.

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

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

Se prepararon los siguientes intermedios de acuerdo con el intermedio 1, reemplazando (3aR,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo por la amina apropiada y (3,5-diclorofenil)metanol por el alcohol apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Alcohol	EM, m/e
1.1	Clorhidrato de <i>trans</i> -hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo	<i>trans</i> -hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-2(3H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (CAS-RN 1251014-37-5)	(3,5-diclorofenil)-metanol	329,4 (M+H) ⁺
1.2	Clorhidrato de éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (intermedio 3.1)	(4-(trifluorometoxi)-fenil)-metanol	331,5 (M+H) ⁺

Intermedio 2

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

Etapa 1: (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo

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

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

5 Se produjo el compuesto del título de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir de (3aR,8aS)-6-((E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrilil)octahidropirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo. Sólido blanco, EM: 355,5 (M+H)⁺.

10 Se prepararon los siguientes intermedios de acuerdo con el intermedio 2, reemplazando clorhidrato de (3aR,8aS)-octahidropirrol[3,4-d]azepina-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo por la amina apropiada y ácido (E)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)acrílico por el ácido carboxílico apropiado.

N.º	Nombre sistemático	Amina	Ácido carboxílico	EM, m/e
2.1	Clorhidrato de (4-etoxiquinolin-2-il)((3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)metanona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (intermedio 3.1)	Ácido 4-etoxiquinoleína-2-carboxílico (CAS-RN 40609-78-7)	312,2 (M+H) ⁺
2.2	Diclorhidrato de 1-((3aS,6aS)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-il)-3-(4-(trifluorometoxi)fenil)propan-1-ona	(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de <i>tert</i> -butilo (intermedio 3.1)	Ácido 3-(4-(trifluorometoxi)-fenil)-propanoico	329,5 (M+H) ⁺

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

15

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

20 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 le añadió una solución de cloruro de metanosulfonilo (4,41 g, 38,5 mmol) en diclorometano (5 ml) gota a gota a 0 °C, a continuación después de 1 h, se trató la mezcla de reacción con cloruro de amonio ac. sat. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con solución de hidrogenocarbonato de sodio ac. sat. 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, EM: 332,4 (M - isobuteno + H)⁺.

25

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

30 A una solución de (3R,4R)-3,4-bis((metilsulfonilo)metil)pirrolidina-1-carboxilato de *tert*-butilo (4,22 g, 10,9 mmol) en acetonitrilo (100 ml) se le añadió carbonato de potasio (15,1 g, 109 mmol) y fenilmetanamina (3,5 g, 32,7 mmol). Se calentó la mezcla de reacción a 95 °C durante 45 h; a continuación, se enfrió a temperatura ambiente y se dividió entre acetato de etilo y agua. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro de amonio ac. sat., solución de hidrogenocarbonato de sodio ac. sat. 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, EM: 303,5 (M+H)⁺.

35

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

40 A una solución de (3aS,6aS)-5-bencilhexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo (2,22 g, 7,34 mmol, eq: 1,00) en metanol (20 ml) se le añadió paladio (10 % sobre carbono, 220 mg, 7,34 mmol), y se agitó la mezcla de reacción en una atmósfera de hidrógeno (1 bar) a temperatura ambiente durante 24 h, a continuación se retiró el material insoluble por filtración a través de tierra de diatomeas. Se concentró el filtrado para producir el compuesto del título (1,60 g, 100 %). Sólido ceroso blanco, EM: 213,5 (M+H)⁺.

45

Intermedio 3.1**(3aR,6aR)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *tert*-butilo**

50 Se produjo el compuesto del título de forma análoga al intermedio 3, reemplazando (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, EM: 213,3 (M+H)⁺.

50

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

55

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

5 A una solución de (3aS,6aS)-hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo (intermedio 3; 206 mg, 970 μ mol), N-metilmorfolina (294 mg, 2,91 mmol) y ácido 4-sulfamoilbenzoico (203 mg, 970 μ mol) en N,N-dimetilformamida (10 ml) se le añadió hexafluorofosfato de O-(7-azabenzotriazol-1-il)-N,N,N',N'-tetrametiluronio (369 mg, 970 μ mol) a 0 °C, a continuación después de 10 min se retiró el baño de hielo. Después de 16 h, se dividió la mezcla de reacción entre diclorometano y solución de hidrogenocarbonato de sodio ac. sat. Se lavó la capa orgánica con solución de cloruro de amonio ac. sat. y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Después de la trituración en éter metil-*terc*-butílico, se recogió el precipitado por filtración para dar el compuesto del título (348 mg, 91 %). Sólido amarillo claro, EM: 396,6 (M+H)⁺.

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

15 El compuesto del título se produjo de forma análoga al intermedio 1, etapa 2 a partir de (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de *terc*-butilo. Sólido amarillo claro, EM: 296,5 (M+H)⁺.

Intermedio 5**(3-cloro-5-(metilsulfonyl)fenil)metanol**

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

Intermedio 6**N-(5-ciano-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida****Etapa 1: 4-ciano-2-pivalamidobenzoato de metilo**

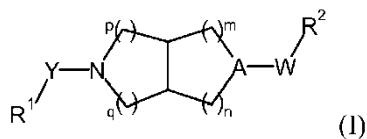
35 A una solución de 2-amino-4-cyanobenzoato de metilo (CAS-RN 159847-83-3; 776 mg, 4,4 mmol) en piridina (6 ml) se le añadió cloruro de pivaloilo (637 mg, 5,29 mmol) gota a gota a 0 °C, a continuación después de 2 h se dividió la mezcla de reacción entre solución de ácido clorhídrico ac. 1 M y acetato de etilo/2-metiltetrahidrofurano. Se lavó la capa orgánica con agua, solución de carbonato de sodio ac. 2 M y salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo en acetato de etilo para dar el compuesto del título (819 mg). Se evaporaron las aguas madres y se trituró en éter metil-*terc*-butílico para producir una segunda tanda de producto (148 mg). Rendimiento combinado: 967 mg (84 %). Sólido blanco, EM: 261,1 (M-H)⁻.

N-(5-ciano-2-(hidroximetil)fenil)pivalamida

45 Se añadió una suspensión de cloruro de calcio (592 mg, 5,33 mmol) en etanol (15 ml) a temperatura ambiente a una solución de 4-ciano-2-pivalamidobenzoato de metilo (694 mg, 2,67 mmol) en tetrahidrofurano (15 ml), a continuación se añadió borohidruro de sodio (403 mg, 10,7 mmol). Después de 2 h, se vertió la mezcla de reacción sobre agua con hielo y solución de cloruro de amonio sat. y se extrajo con acetato de etilo. Se lavó la capa orgánica con salmuera, se secó sobre sulfato de magnesio, se filtró y se evaporó. Se trituró el residuo en éter metil-*terc*-butílico para producir el compuesto del título (293 mg). Se evaporaron las aguas madres y se purificó por cromatografía (gradiente de diclorometano-metanol) para producir otra tanda de producto (240 mg). Rendimiento combinado: 533 mg; (86 %). Sólido blanco, EM: 231,1 (M-H)⁻.

REIVINDICACIONES

1. Compuestos de fórmula (I)

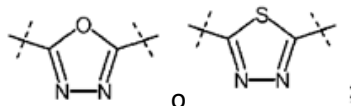


en la que

R¹ es cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenilo sustituido, fenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenoxi-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenil-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, fenil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, fenil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, naftilo sustituido, naftil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, naftiloxi-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, naftil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, piridinil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, piridinil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, tiofenil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, tiofenil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido, isoquinolilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido o benzofuran-2-ilo sustituido en el que el cicloalquilo sustituido, cicloalquil-alquilo C₁₋₁₂sustituido, fenilo sustituido, fenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenoxi-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenil-cicloalquilo C₃₋₁₀ sustituido, fenil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, fenil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, naftilo sustituido, naftil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, naftiloxi-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, naftil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, piridinilo sustituido, piridinil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, piridinil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, piridinil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, tiofenilo sustituido, tiofenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, tiofenil-alquenilo C₂₋₇ sustituido, tiofenil-alquinilo C₂₋₇ sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido, isoquinolilo sustituido, 2,3-dihidro-1H-isoindol-2-ilo sustituido, 1H-indol-2-ilo sustituido y benzofuran-2-ilo sustituido están sustituidos con R⁷, R⁸ y R⁹;

R² es fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido, oxodihidropiridinilo o tiofenilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, piridinilo sustituido, pirrolilo sustituido y tiofenilo sustituido están sustituidos con R¹⁰, R¹¹ y R¹²;

Y es -OC(O)-, -NR⁵C(O)-, -C(O)-, -S(O)₂-,



A es -N- o CH-;

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

R³ y R⁴ se seleccionan independientemente de H, halógeno, alquilo C₁₋₁₂ y cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁵ y R⁶ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂ y cicloalquilo C₃₋₁₀;

R⁷, R⁸ y R⁹ se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂, hidroxialquilo C₁₋₁₂, haloalquilo C₁₋₁₂, hidroxihaloalquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, cicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₂, cicloalcoxi C₃₋₁₀, cicloalcoxi C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, cicloalquil C₃₋₁₀-alcoxi C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂, haloalcoxi C₁₋₁₂, alcoxihalo C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂-alcoxi C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂-alcoxi C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂, fenilo, fenilo sustituido, piridinilo, piridinilo sustituido, halógeno, hidroxilo, ciano, alquilsulfanilo C₁₋₁₂, haloalquilsulfanilo C₁₋₁₂, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, alquilsulfanilo C₁₋₁₂, haloalquilsulfanilo C₁₋₁₂, cicloalquilsulfanilo C₃₋₁₀, alquilsulfonilo C₁₋₁₂, haloalquilsulfonilo C₁₋₁₂, cicloalquilsulfonilo C₃₋₁₀, aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo C₁₋₁₂ sustituido, en los que el aminosulfonilo sustituido, amino sustituido y aminoalquilo C₁₋₁₂ sustituido están sustituidos en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, hidroxialquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilo C₁₋₁₂ y cicloalquilcarbonilo C₃₋₁₀, y en los que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están opcionalmente sustituidos con de uno a tres sustituyentes seleccionados independientemente de alquilo C₁₋₁₂, halógeno, haloalquilo C₁₋₁₂, alcoxi C₁₋₁₂ y haloalcoxi C₁₋₁₂, en los que al menos uno de R⁷, R⁸ y R⁹ no es H;

R¹⁰ es aminosulfonilo sustituido, alcocarbonilo C₁₋₁₂, alquilcarbonilamino C₁₋₁₂, alquilsulfonilamino C₁₋₁₂, amino sustituido, carboxi, ciano, hidroxilo o tetrazolilo, en el que el amino sustituido está sustituido en el átomo de nitrógeno con de uno a dos sustituyentes seleccionados independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, cicloalquil C₃₋₁₀-alquilo C₁₋₁₂, hidroxialquilo C₁₋₁₂ y alcoxi C₁₋₁₂-alquilo C₁₋₁₂;

R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂, cicloalquilo C₃₋₁₀, alcoxi C₁₋₁₂, halógeno y haloalquilo C₁₋₁₂;

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

o sales farmacéuticamente aceptables.

2. Un compuesto de acuerdo con la reivindicación 1, en el que R¹ es fenilo sustituido, fenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenilalquenilo sustituido, naftilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido o isoquinolilo sustituido, en el que el fenilo sustituido, fenil-alquilo C₁₋₁₂ sustituido, fenilalquenilo sustituido, naftilo sustituido, indolilo sustituido, quinolilo sustituido e isoquinolilo sustituido están sustituidos con R⁷, R⁸ y R⁹.

3. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, en el que R² es fenilo sustituido o piridinilo sustituido, en el que el fenilo sustituido y el piridinilo sustituido están sustituidos con R¹⁰, R¹¹ y R¹².

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

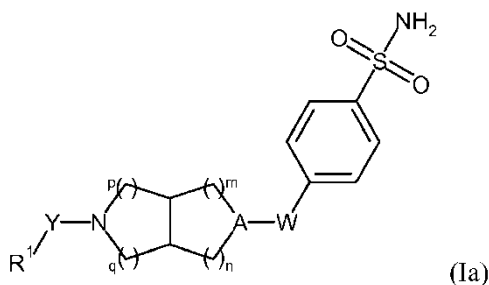
5. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que A es -N-.

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

7. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que R¹⁰ es aminosulfonilo.

8. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que R¹¹ y R¹² se seleccionan independientemente de H, alquilo C₁₋₁₂ y halógeno.

9. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8 de fórmula (Ia).



10. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, seleccionado de

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

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

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

trans-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

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

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

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

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

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

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

4-((3aS,8aR)-6-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)acriloil]-octahidro-pirrol[3,4-d]azepina-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 5 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-oxo-1,6-dihidro-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 10 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-4-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(1-metil-5-sulfamoil-1H-pirrol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 15 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-hidroxi-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 20 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-hidroxi-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 25 (3aR,6aS)-5-(4-acetamidobenzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(5-acetamidopicolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoilfenilsulfonil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- 30 (3aR,6aS)-5-(4-(1H-tetrazol-5-il)benzoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- ácido 4-((3aR,6aS)-5-((3,5-diclorobenciloxi)carbonil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)benzoico;
- 35 (3aR,6aS)-5-(5-(metilsulfonamido)picolinoil)hexahidropirrol[3,4-c]pirrol-2(1H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;
- éster 3-cloro-5-metanosulfonil-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 40 éster 2-fluoro-4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aR,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 45 éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;
- 4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 50 4-((3aR,6aR)-5-[(E)-3-(4-trifluorometoxi-fenil)-acrilol]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-naftaleno-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 55 4-((3aR,6aS)-5-[1-(2,2,2-trifluoro-etoxi)-isoquinoleína-3-carbonil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aR,6aS)-5-(1-metil-5-trifluorometoxi-1H-indol-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 60 4-((3aR,6aS)-5-(4-isopropoxi-quinoleína-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 4-((3aS,6aR)-5-(4'-cloro-bifenil-4-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;
- 65

4-((3aS,6aR)-5-[3-(2-fluoro-4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

4-((3aS,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

4-((3aR,6aR)-5-(3-(2-fluoro-4-(trifluorometoxi)fenil)propanoil)octahidropirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)bencenosulfonamida;

(+)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

(-)-*trans*-2-(4-sulfamoilbenzoil)hexahidro-1H-pirrol[3,4-c]piridina-5(6H)-carboxilato de 3,5-diclorobencilo;

y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

11. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, seleccionado de

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

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(3-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(5-sulfamoil-piridina-2-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(6-sulfamoil-piridina-3-carbonil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

4-((3aR,6aR)-5-[3-(4-trifluorometoxi-fenil)-propionil]-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carbonil)-bencenosulfonamida;

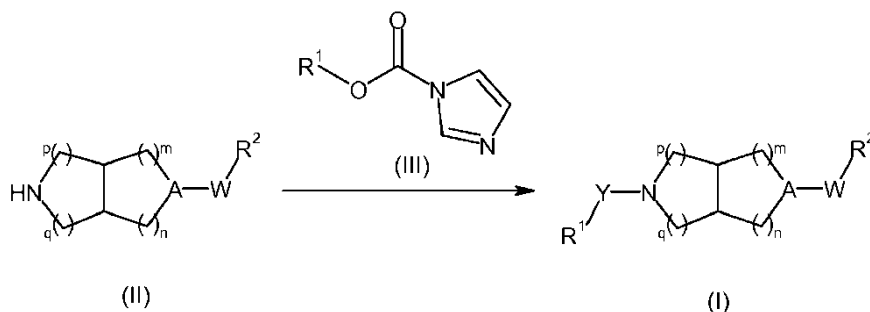
y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

12. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que el compuesto es

éster 4-trifluorometoxi-bencílico del ácido (3aS,6aS)-5-(2-fluoro-4-sulfamoil-benzoil)-hexahidro-pirrol[3,4-c]pirrol-2-carboxílico;

y sales farmacéuticamente aceptables del mismo.

13. Un procedimiento para preparar un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 que comprende la reacción de un compuesto de fórmula (II) en presencia de un compuesto de fórmula (III), en la que R¹, R², A, W, m, n, p y q son como se define anteriormente, Y es -OC(O)-.



14. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso como sustancia terapéuticamente activa.

15. Una composición farmacéutica que comprende un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 y un vehículo terapéuticamente inerte.

16. Un compuesto de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12 para su uso en 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.